

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- ②② Date de dépôt 1^{er} décembre 1972, à 16 h 35 mn.
④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 13-7-1973.
- ⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 c 61/00; C 07 d 13/00.
- ⑦① Déposant : Société dite : SYNTEX CORPORATION, résidant au Panama.
- ⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①
- ⑦④ Mandataire : Harlé & Léchopiez.
- ⑤④ Prostaglandines modifiées.
- ⑦② Invention de :
- ③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Demandes de brevets déposées aux États-Unis d'Amérique le 3 décembre 1971, n. 204.772 et le 8 septembre 1972, n. 287.249 au nom de Pierre Crabbé.*

La présente invention concerne certains dérivés nouveaux des prostaglandines, un procédé de préparation de tels dérivés, ainsi que certains produits intermédiaires nouveaux qu'on obtient par ce procédé.

5 Suivant un autre aspect de l'invention, cette dernière concerne les dérivés nouveaux 10-alpha-hydroxy-11-désoxy-prostaglandines des séries PGE_1 , PGE_2 , $PGF_1\alpha$ et $PGF_2\alpha$, les 9,10-cétals correspondants des séries PGF, leurs dérivés 11-déshydro, ainsi que les esters, éthers et sels non toxiques pharmaceutique-
10 ment acceptables correspondants.

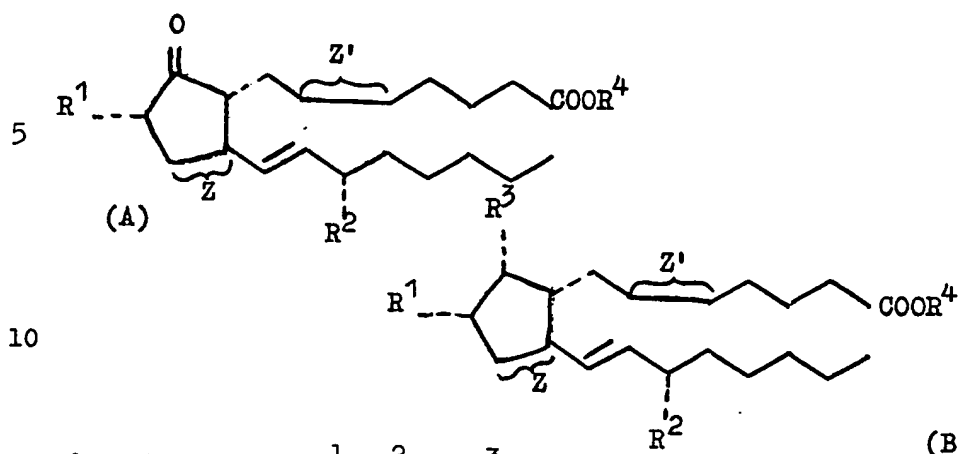
Les prostaglandines appartiennent à un nouveau système hormonal possédant une gamme remarquable de propriétés biologiques et pharmaceutiques. Ces composés font partie d'une catégorie d'acides gras hydroxylés chimiquement apparentés à chaînes de 20 at-
15 mes de carbone, contenant dans la structure un noyau à cinq éléments et présentant des degrés différents d'insaturation, un certain nombre de ces composés ayant été décrits dans la littérature. Pour une étude des prostaglandines et une définition des prostaglandines primaires, on peut par exemple consulter Recent Pro-
20 gress in Hormone Research, 22, pages 153 à 175 (1970) et Science 157, page 382 (1967), tous deux par S. Bergström.

Les prostaglandines sont réparties très largement dans les tissus des mammifères et ont été isolées de sources naturel-
les mais en des quantités très petites. De plus, on a réussi à
25 préparer un certain nombre de prostaglandines naturelles par synthèse chimique ; voir par exemple J. Am. Chem. Soc., 91, page 5675 (1969), J. Am. Chem. Soc., 92, page 2586 (1970) et J. Am. Chem. Soc., 93, page 1489-1493 (1971) ainsi que les divers textes de référence cités dans ces articles ; W.P. Schneider et ses Collabora-
30 teurs, J. Am. Chem. Soc., 90, page 5895 (1968) ; U. Axen et ses Collaborateurs, Chem. Commun., page 303 (1969) et W.P. Schneider, Chem. Commun., page 304 (1969).

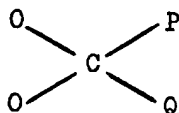
En raison de la gamme remarquable des propriétés biologiques et pharmacologiques de cette série de composés, les spécia-
35 listes ont manifesté un très grand intérêt pour ces composés eux-mêmes et aussi pour la préparation de leurs analogues ; en conséquence, la Demanderesse a élaboré des procédés et des produits intermédiaires servant à la préparation de prostaglandines modifiées et de leurs dérivés.

40 Les nouveaux dérivés de prostaglandines, selon l'inven-

tion, peuvent être représentés par les formules suivantes :



dans lesquelles R¹, R² et R³ représentent chacun un groupe hydroxy ou un ester ou éther hydrolysable par des moyens usuels d'un tel groupe ; R¹ et R³ représentent conjointement le groupe



dans lequel P et Q représentent chacun un radical alkyle inférieur ou un radical aryle inférieur ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont reliés, ils définissent un groupe cyclo-hexanone ; R⁴ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; ou bien les sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables de tels composés dans lesquels R⁴ est un atome d'hydrogène ; Z est une double liaison carbone-carbone ou une liaison saturée ; et Z' représente une double liaison cis carbone-carbone ou une liaison saturée.

Les traits interrompus dans les formules ci-dessus ainsi que dans les formules qui seront données plus loin servent à indiquer que les substituants sont sous forme alpha, c'est-à-dire au-dessous du plan du noyau cyclopentane.

Les doubles liaisons dans les composés selon l'invention ont la même structure que dans les prostaglandines naturelles des séries PGE₁, PGE₂, PGF_{1α}, PGF_{2α}, autrement dit que la double liaison en C-5,6 est de structure cis et la double liaison en C-13,14 est de structure trans.

Les nouveaux composés possèdent des centres asymétriques et on peut donc les préparer sous forme de mélanges racémiques. On peut éventuellement séparer les mélanges racémiques, pendant des stades appropriés du traitement, par des procédés bien

connus des spécialistes, pour obtenir les isomères respectifs individuels (d) et (l). Il reste entendu que les isomères optiques individuels ainsi que des mélanges de tels isomères sont englobés dans le cadre de l'invention.

- 5 Dans le présent mémoire, les diverses expressions utilisées ont les significations ci-après sauf stipulation contraire :

L'expression "alkyle inférieur" désigne un groupe alkyle inférieur contenant 1 à 6 atomes de carbone, pouvant être à
10 chaîne droite ou à chaîne ramifiée, ou encore des groupes cycloalkyles, par exemple les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, s-butyle, t-butyle, n-pentyle, isopentyle, sec-pentyle, t-pentyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, etc....

- 15 L'expression "aryle inférieur" désigne des groupes aromatiques contenant 6 à 8 atomes de carbone, par exemple phényle ou benzyle.

L'expression "esters ou éthers hydrolysables par des
20 moyens usuels" désigne les groupes esters et éthers hydrolysables, physiologiquement acceptables, qu'on utilise en pharmacologie et qui n'influent pas notablement et fâcheusement sur les propriétés pharmaceutiques du composé mère.

Les esters hydrolysables par des moyens usuels proviennent des acides carboxyliques hydrocarbonés.

- 25 L'expression "acide carboxylique hydrocarboné" définit les acides carboxyliques hydrocarbonés aussi bien non substitués que substitués. Ces acides peuvent être complètement saturés ou peuvent présenter des degrés variables d'insaturation (notamment d'insaturation aromatique), ils peuvent être à chaîne droite, à
30 chaîne ramifiée ou de structure cyclique et contiennent, de préférence, 1 à 12 atomes de carbone. En outre, ils peuvent être substitués par des groupes fonctionnels, par exemple des groupes hydroxy, alcoxy contenant jusqu'à 6 atomes de carbone, acyloxy contenant jusqu'à 12 atomes de carbone, nitro, amino, halogéno,
35 etc..., ces substituants étant fixés à l'édifice de base de l'hydrocarbure. Les esters hydrolysables par des moyens usuels les plus représentatifs et qui sont englobés par la définition ci-dessus, sont notamment les acétates, propionates, butyrates, valérates, caproates, énanthates, caprylates, perlargonates,
40 acrylates, undécénoates, phénoxyacétates, benzoates, phénylacéta-

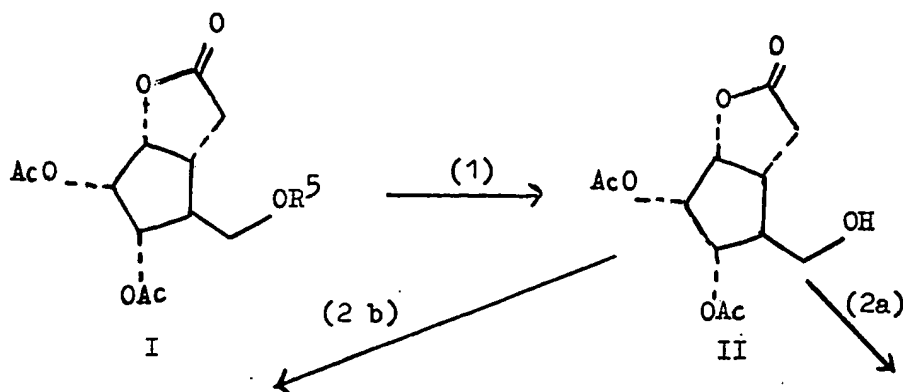
tes, diphenylacétates, diéthylacétates, triméthylacétates, t-butylacétates, triméthylhexanoates, méthylnéopentylacétates, cyclohexylacétates, cyclopentylpropionates, adamantooates, glycolates, méthoxyacétates, hémisuccinates, hémiadipates, héli- β , β -
 5 diméthylglutarates, acétoxyacétates, 2-chloro-4-nitro-benzoates, aminoacétates, diéthylaminoacétates, pipéridinoacétates, β -chloropropionates, trichloracétates, β -chlorobutyrate, bicyclo-[2,2,2]-octane-1-carboxylates, 4-méthylbutylo-[2,2,2]-oct-2-ène-1-carboxylates et similaires.

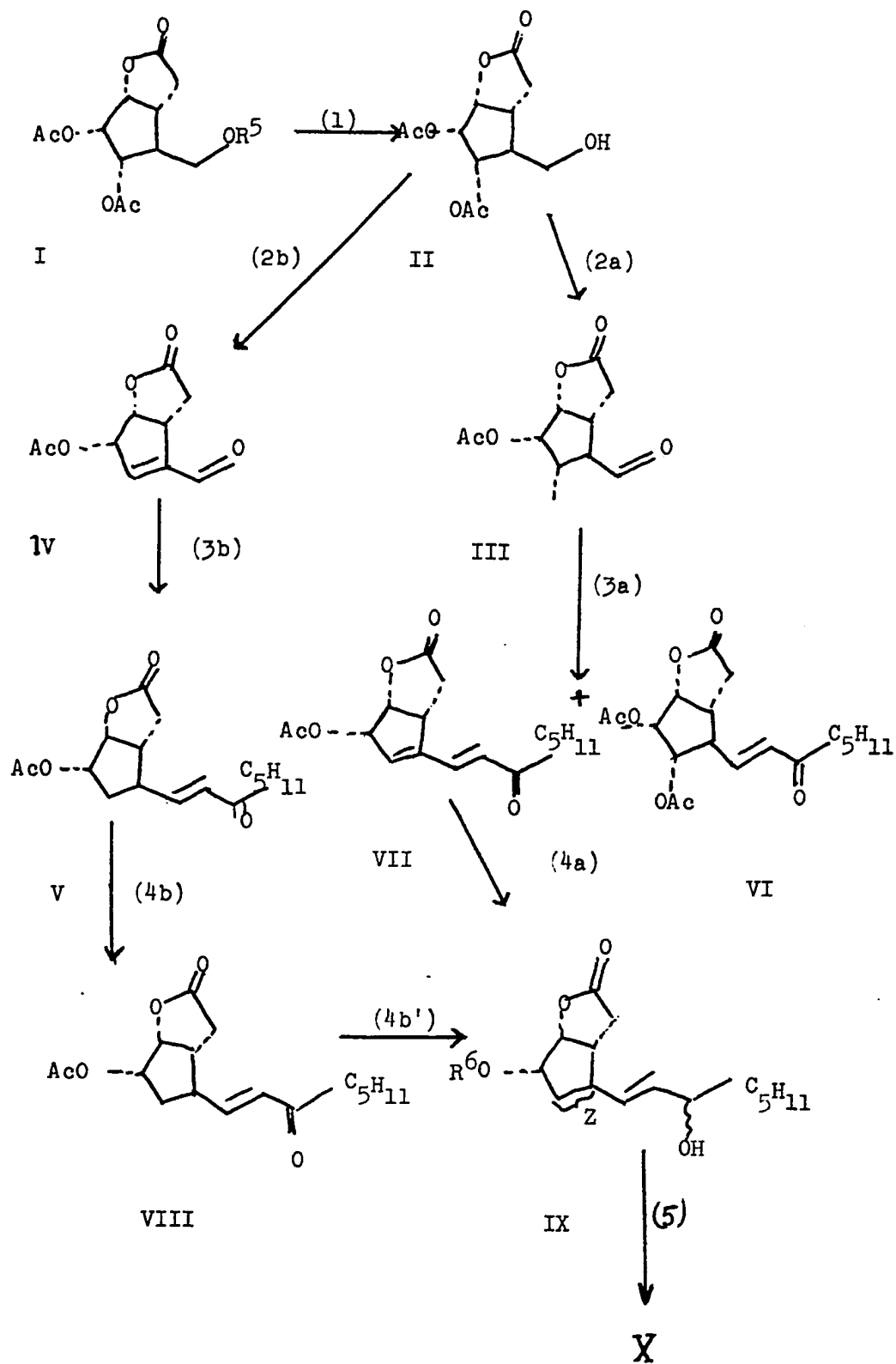
10 L'ester hydrolysable par des moyens usuels qu'on préfère est un acétate.

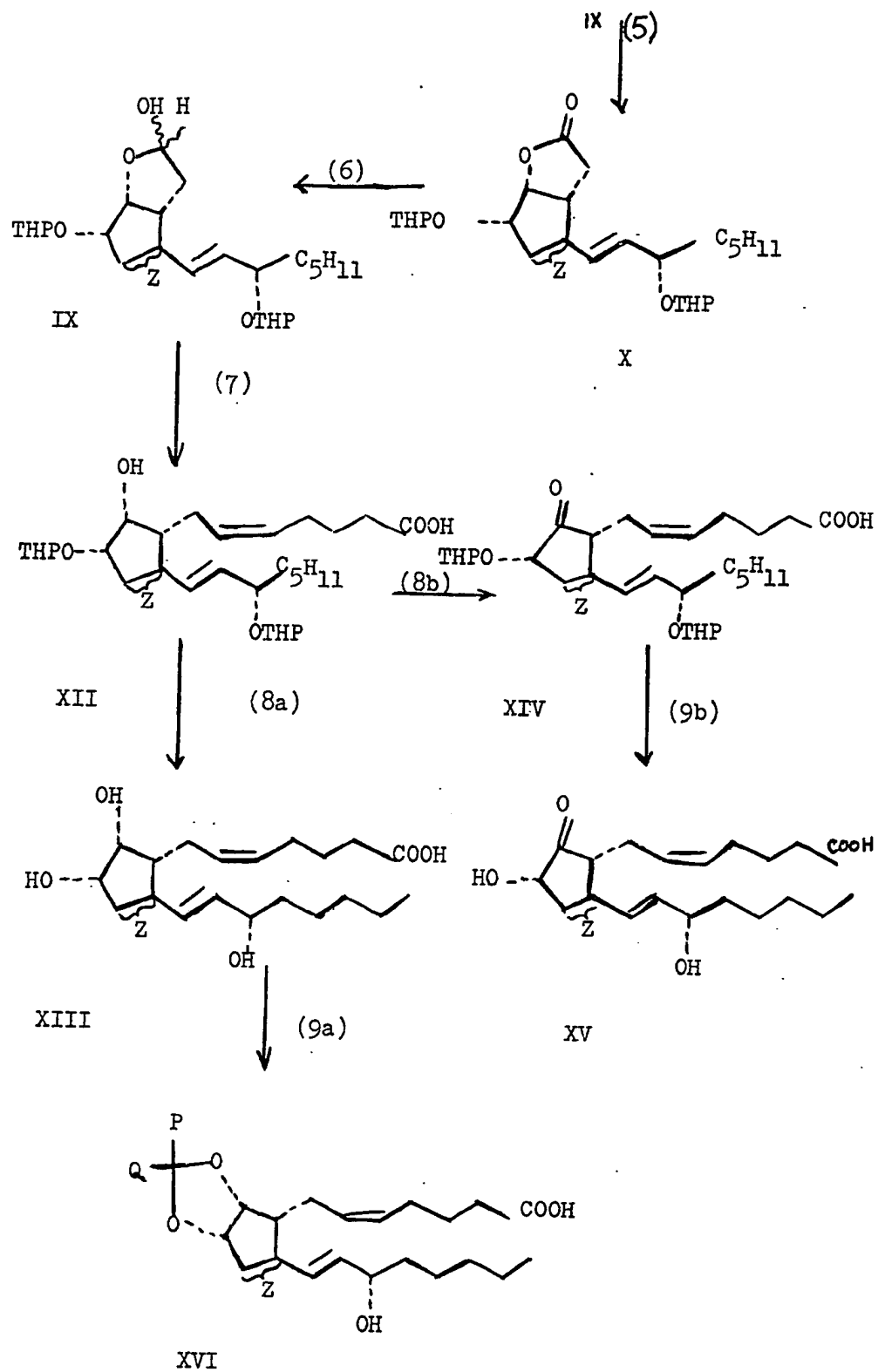
L'expression "éthers hydrolysables par des moyens usuels" désigne les éthers méthyliques, éthyliques, cyclopentyliques, tétrahydrofuran-2-yls, tétrahydropyran-2-yls, et 4-méthoxy-
 15 tétrahydropyran-4-yls,

Les sels d'addition proviennent des sels basiques pharmaceutiquement acceptables, notamment de sels métalliques tels que les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, aluminium, etc..., ainsi que des sels des amines organiques comme l'ammonium,
 20 la triéthylamine, le 2-diméthylamino-éthanol, le 2-diéthylamino-éthanol, la lysine, l'arginine, la caféine, la procaine, la N-éthylpiperidine, l'hydrabamine, etc... Quand on dit qu'un sel est pharmaceutiquement acceptable, on entend par là qu'il n'influe pas notablement d'une manière fâcheuse sur les propriétés du
 25 composé mère.

Pour obtenir les nouveaux dérivés des prostaglandines des séries PGE_2 et $\text{PGF}_{2\alpha}$ de l'invention, on peut utiliser la séquence de traitement indiquée schématiquement ci-dessous :







dans laquelle Ac est un groupe acétyle ou un autre groupe acylique hydrolysable par des moyens usuels; R^5 représente le radical méthyle, benzyle ou un radical équivalent ; R^6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle; Z, P et Q ont les mêmes significations que ci-dessus et THP représente le groupe tétrahydropyran-2'-yle.

Les lignes ondulées ($\{$) indiquent la structure alpha ou bêta ou un mélange des deux.

Pour la mise en oeuvre du procédé ci-dessus, on soumet à un clivage dans des conditions appropriées les composés de départ de formule I, à savoir la 1,2'-lactone d'acide (2'alpha-hydroxy-3'alpha, 4'alpha-diacétoxy-5(bêta-benzyloxyméthylcyclopent-1'alpha-yl)-acétique ou la 1,2'-lactone d'acide (2'alpha-hydroxy-3'alpha, 4'alpha-diacétoxy-5'bêta-méthoxyméthylcyclopent-1'alpha-yl)-acétique pour obtenir le composé correspondant 5'bêta-hydroxyméthylrique de formule II.

On peut cliver le composé I (R^5 = benzyle) par une hydrogénolyse en présence d'un catalyseur métallique du groupe VIII de la Classification Périodique, comme le palladium, la platine ou le nickel, de préférence en présence d'une proportion catalytique d'acide perchlorique pour obtenir ainsi le composé hydroxyméthylrique de formule II.

De préférence, on exécute l'hydrogénolyse dans un solvant organique inerte convenable tel que le diméthoxyéthane, l'acétone, l'acétate d'éthyle, le méthanol, etc., avantageusement à température ambiante et sous pression atmosphérique ou une pression plus élevée, jusqu'à l'arrêt de l'absorption d'hydrogène.

Dans les modes préférés de mise en oeuvre, on utilise pour l'hydrogénolyse du palladium sur charbon de bois comme catalyseur et du diméthoxyéthane comme solvant.

On peut convertir le composé I (R^5 =méthyle) en un composé hydroxyméthylrique de formule II par clivage avec du tribromure de bore dans du chlorure de méthylène, à une température comprise entre environ -78°C et 0°C et pendant une durée d'environ 1 heure. On isole le produit du mélange de réaction par une destruction de l'excès de tribromure de bore suivie d'une neutralisation avec une base et d'une extraction dans un solvant organique approprié non miscible avec l'eau, par exemple le chlorure de méthylène ou l'acétate d'éthyle, on peut soumettre le produit à un supplément de purification par chromatographie.

On peut oxyder (stade 2a) le composé hydroxyméthyllique II en dérivé formylique correspondant. Les oxydants qui conviennent dans ce but sont par exemple les suivants : le complexe trioxyde de chrome/pyridine, le complexe trioxyde de chrome/dipyridine (réactif de Collins), le dicyclohexylcarbodiimide ou le diisopropylcarbodiimide dans le diméthyl-sulfoxyde (réactif de Moffatt); on obtient les meilleurs résultats avec le complexe trioxyde de chrome/dipyridine préparé de la façon décrite par J.C. Collins et ses Collaborateurs dans Tetrahedron Letters, 3363 (1968). Pour isoler le composé aldéhyde, on peut faire appel à des procédés usuels mais on doit éviter des conditions acides ou alcalines. Ce composé aldéhyde est instable à l'air et il est donc recommandé d'effectuer le stade suivant du procédé dans le composé brut.

Quand on effectue l'oxydation du composé hydroxyméthyllique (II) en présence d'un acide ou d'une base (stade 2b) ou lorsqu'on ajoute un acide ou une base pendant le processus d'isolement, il se produit une déshydroacétoxylation, ce qui donne l'aldéhyde insaturé de formule IV.

On peut préparer les composés de formule V (stade 3b) par hydrogénation de l'aldéhyde insaturé (IV) en présence d'un catalyseur tel qu'un catalyseur au palladium sur charbon de bois, dans un solvant organique inerte convenable, par exemple l'acétate d'éthyle ou le diméthoxy-éthane. On pense que cette réaction se produit en passant par l'aldéhyde monoacétoxylique saturé correspondant dans lequel le groupe aldéhyde est dans une configuration alpha, ce produit subissant ensuite une isomérisation spontanée pour donner le composé V (composé dont la structure est plus stable).

On peut exécuter le stade 3a en faisant réagir le dia-cétoxy-aldéhyde brut de formule III avec l'anion sodium du 2-oxoheptylphosphonate de diméthyle dans du diméthoxyéthane, ce qui donne un mélange de lactones énoniques et diénoniques de structure trans et de formules VI et VII respectivement, dont la séparation se fait par des techniques usuelles. Cette transformation implique une réaction modifiée de Wittig. Les procédés permettant d'effectuer la réaction de Wittig sont bien connus (voir par exemple S. Trippet et des Collaborateurs, Adv. in Organic Chemistry, Vol. 1, pages 83-102, et S. Trippet, Quarterly Reviews, vol. 17, pages 400-440. On peut préparer l'anion sodium du 2-oxoheptylphosphonate de diméthyle par le procédé décrit par E.J.

Corey et ses Collaborateurs, J. Am. Chem. Soc. 88, 5654 (1966).

On opère sous atmosphère inerte, par exemple sous azote ou argon, à une température comprise entre 0 et 40°C, de préférence à la température ambiante ou plus basse, en utilisant au moins 1
5 équivalent molaire du réactif par mole d'aldéhyde et, de préférence 1,2 à 2 moles. La durée de la réaction est de 1 à 4 heures selon la température et la concentration du mélange de réaction. Dans les conditions préférées, on effectue la réaction à la température ambiante pendant 2 heures ou moins, étant donné qu'une
10 réaction plus longue produit une quantité plus importante de produits d'élimination. On peut récupérer le produit de réaction du mélange en neutralisant l'excès de base avec de l'acide acétique jusqu'à pH 7, opération qu'on fait suivre d'une évaporation du solvant sous vide poussé à basse température, ou bien on ajoute de l'eau et on extrait le produit de réaction à l'aide d'un
15 solvant approprié non miscible avec l'eau, comme le chlorure de méthylène, l'éther diéthylique, etc., après quoi on évapore le solvant. On peut séparer les composés VI et VII par des techniques usuelles, par exemple par chromatographie sur gel de silice
20 ou chromatographie en couche mince.

Au stade 4b, on exécute la réaction d'alkylation décrite ci-dessus de la même façon mais en utilisant l'aldéhyde saturé de formule V, ce qui donne la lactone énonique de formule VIII.

La lactone diénonique de formule VII et la lactone
25 énonique de formule VIII peuvent être réduites sélectivement (stades 4a et 4b' respectivement) avec une solution de borohydrure de zinc dans un éther solvant tel que le diméthoxyéthane, ce qui donne un mélange des 15- α -hydroxy-lactones et de leurs épimères 15 β (isomères R et S, dans un rapport d'environ 1:1)
30 de formule IX (R^6 = acétyle, Z = liaison simple ou double). Normalement on effectue cette réaction à la température ambiante ou plus basse pendant environ 15 minutes à plusieurs heures. On peut préparer la solution de borohydrure de zinc à partir de chlorure de zinc nouvellement fondu et de borohydrure de sodium dans du
35 diméthoxyéthane. Pour cette réduction, on utilise normalement un excès du réactif.

On peut séparer les composés épimères 15 α et 15 β -hydroxyliques par chromatographie sur gel de silice ou par chromatographie en couche mince. On peut en outre convertir l'épimère 15 β (sous-produit) en composés de départ de formule
40

VII ou VIII par des procédés connus pour obtenir des cétones à insaturation alpha, bêta à partir d'alcools allyliques, comme par exemple par réaction avec du bioxyde de manganèse dans le chlorure de méthylène ou dans le chloroforme ou par réaction avec
5 la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone dans le dioxanne.

En variante, on peut effectuer cette réduction par traitement avec un ion borohydrure (qu'on prépare commodément par réaction d'un trialkylborane provenant de limonène racémique ou (+), d'hexylborane et de t-butyl-lithium, en présence d'hexaméthylphosphoramide à une température de -130 à -100°C et, de préférence, à -120°C). Dans ce cas, l'alcool 15 alpha constitue le
10 produit prédominant et on n'obtient que de très petites quantités de l'épimère 15 bêta.

On peut ensuite saponifier les composés 15 alpha-hydroxy de formule IX (R^6 = acétyl) dans des conditions alcalines en utilisant un hydroxyde ou un carbonate de métal alcalin dans un alcool aliphatique inférieur, ce qui permet d'obtenir le composé libre correspondant (de formule IX, R^6 = hydrogène). De préférence, on exécute cette hydrolyse dans du carbonate de potassium
15 anhydre et on opère à la température ambiante ou à une température plus basse pendant une durée d'environ 0,5 à 2 heures.

On peut éthérifier les composés 10 alpha, 15 alpha-dihydroxy (stade 5) avec du dihydropyrane dans du chlorure de méthylène en présence d'une proportion efficace d'un catalyseur
25 acide, par exemple l'acide p-toluène-sulfonique, dans des conditions anhydres pour obtenir ainsi les dérivés bis-tétrahydropyranyloxy de formule X. Normalement on effectue cette réaction à température ambiante pendant 15 minutes environ en utilisant 3 équivalents molaires de dihydropyrane dans un solvant organique inerte, par exemple le chlorure de méthylène. Un excès plus important
30 de dihydropyrane ou une réaction plus longue n'est pas souhaitable car dans chaque cas, il se produit une polymérisation du réactif.

On peut commodément isoler le produit en ajoutant quelques gouttes de pyridine au mélange de réaction et en faisant
35 suivre cette opération d'une extraction et d'une évaporation de l'extrait organique à basse température, de façon usuelle.

Au stade 6, on réduit les bistétrahydropyranyloxy-lactones de formule X en lactols isomères correspondants de formule XI. On peut commodément effectuer cette opération par traite-
40

ment avec 1,1 à 3 équivalents molaires d'hydrure de diisobutyl-aluminium dans un solvant organique convenable. Normalement, on effectue ce traitement à une température d'environ -30 à -70°C (de préférence à environ -60°C) pendant environ 10 à 30 minutes et en utilisant avantageusement environ 2 équivalents molaires

5 d'hydrure de diisobutyl-aluminium par équivalent molaire du composé de formule X. Les solvants organiques qui conviennent pour cette réaction sont les hydrocarbures aromatiques comme le toluène ou le xylène.

On peut isoler le produit du mélange de réaction par

10 des procédés usuels de séparation et on peut l'utiliser au stade suivant sans séparer les isomères.

On effectue commodément le stade 7 par condensation des lactols bruts de formule XI avec un réactif de Wittig provenant de l'acide 5-triphénylphosphoniopentanoïque et d'un carbanion

15 méthylsulfinyle sodique en solution dans le diméthylsulfoxyde. Cette condensation permet d'obtenir les composés correspondants de formule XII, à savoir : l'acide 9 α -hydroxy-10 α , 15 α -bistétrahydropyranyloxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque (éther 10,15-bistétrahydropyranylique de 10 α -hydroxy-11-désoxy-11-

20 déhydro-PGF₂ α), (XII, Z = double liaison) ou l'acide 9 α -hydroxy-10 α , 15 α -bistétrahydropyranyloxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque (éther 10,15-bistétrahydropyranylique de 10 α -hydroxy-11-désoxy PGF₂ α) (XII, Z = liaison saturée).

On effectue normalement cette réaction à la température

25 ambiante pendant environ 2 à 24 heures dans des conditions anhydres. Avantageusement, on surveille la réaction par chromatographie en couche mince et on l'arrête quand elle est pratiquement terminée. De préférence, on effectue cette réaction sous une atmosphère inerte, par exemple sous argon ou azote. On obtient le

30 produit initial sous forme de son sel sodique soluble dans l'eau. On peut libérer l'acide libre par acidification avec de l'acide oxalique ou un autre acide faible à pH 2 qu'on fait suivre d'une extraction et d'une évaporation usuelles. On soumet le dérivé de prostaglandine à une purification supplémentaire par chromatographie en couche mince.

35

On peut préparer l'acide 5-triphénylphosphoniopentanoïque comme décrit par R. Greenwald et ses Collaborateurs dans J. Org. Chem. 28,1128 (1963) à partir d'acide 5-bromopentanoïque et de triphénylphosphine dans l'acétonitrile. On obtient le carba-

nion méthysulfinyle sodique à partir d'hydrure de sodium dans le diméthysulfoxyde, en agitant le mélange à environ 75°C jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. En général, il est recommandé de préparer ces réactifs immédiatement avant la réaction avec les

5 lactols de formule XI.

Normalement, on utilise un excès molaire de réactifs par rapport au lactol de départ (formule XI). De préférence, on utilise l'acide triphénylphosphoniopentanoïque en une proportion d'environ 2 à 5,0 moles par mole de lactol de départ (formule XI),

10 alors que les proportions du carbanion méthysulfinyle sodique varient entre environ 2 et 10 moles. On obtient les meilleurs résultats quand on utilise 2,5 équivalents molaires du réactif acide et 5 équivalents molaires de l'anion par mole de lactol (formule XI).

15 On peut hydrolyser les fonctions tétrahydropyranyloxy dans les composés de formule XII (stade 8a) dans les conditions faiblement acides par exemple en utilisant un acide faible tel que l'acide acétique, oxalique, tartrique, etc..., en présence d'eau, pour ainsi obtenir les composés hydroxy libres de formule

20 XIII, c'est-à-dire 10 alpha-hydroxy-11 désoxy-11-déshydro-PGF₂^α (formule XIII, Z = double liaison) ou 10 alpha-hydroxy-11 désoxy PGF₂^β (formule XIII, Z = liaison saturée). De préférence, on dissout le composé bis-tétrahydropyranyloxy dans un solvant organique inerte miscible avec l'eau, par exemple le tétrahydrofuranne,

25 le dioxanne, etc... On effectue de préférence cette hydrolyse en utilisant de l'acide acétique aqueux à une température de 0 à 50°C pendant 4 à 10 heures selon la température utilisée. La concentration préférée de l'acide acétique aqueux est de 65:35, mais on peut utiliser également d'autres concentrations.

30 On effectue commodément le stade 8b par oxydation des composés de formule XII avec un réactif de Jones (J. Chem. Soc. page 2631, 1970), un réactif de Moffatt (J. Am. Chem. Soc. vol. 87, page 5670, 1965) ou avec de l'acide chromique aqueux dans de l'éther diéthylique (H.C. Brown et ses collaborateurs, J.O.C.

35 36,387, 1971). On peut hydrolyser les dérivés 9-céto de formule XIV, à savoir l'acide 9-céto-10~~α~~, 15~~α~~-bistétrahydro-pyranyloxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque (XIV, Z = double liaison) ou l'acide 9-céto-10~~α~~, 15~~α~~-bistétrahydropyranyloxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque (XIV, Z = liaison saturée) (stade 9b) par

40 traitement dans des conditions acides douces, comme il a été décrit précédemment et on obtient respectivement les composés 10-al-

pha-hydroxy-11-désoxy-11-déshydro-PGE₂ (formule XV, Z = liaison saturée).

On peut effectuer commodément le stade 9a en condensant le 10 alpha-hydroxy-11-désoxy-PGF₂ α ou son dérivé 11-déshydro, c'est-à-dire les composés de formule XV, avec une cétone en présence d'un catalyseur acide, de préférence l'acide p-toluène-sulfonique et on obtient ainsi le cétal correspondant de formule XVI. Dans cette réaction, la cétone peut servir à la fois de réactif et de solvant ou, en variante, la réaction peut être effectuée en présence d'un cosolvant. Parmi les cétones appropriées, on citera l'acétone, la méthyléthylcétone, la diéthylcétone, l'acétophénone, la cyclohexanone, etc... De préférence, on opère en présence d'un solvant organique inerte vis-à-vis de la réaction, comme le tétrahydrofuranne, le dioxanne ou le 2,2-diméthoxy-propane, à 15 température ambiante pendant environ 1 à 5 heures. On isole le cétal en ajoutant quelques gouttes de pyridine au mélange de réaction, puis on évapore à siccité et on purifie par des techniques usuelles.

On peut préparer commodément les composés des séries PGE₁ et 20 PGF₁ α de formules A et B par une réduction sélective de la liaison cis-oléfinique en position C-5(6) de la série correspondante PGE₁ ou PGF₁ α des dérivés de formules A et B par un procédé analogue à celui qui a été décrit par Koch et ses Collaborateurs dans Journal of Labelled Compounds, Vol. VI, No. 4 pages 395 25 (Octobre-Décembre 1970) à propos de la réduction des prostaglandines PGE₂ en prostaglandines PGE₁.

On peut estérifier ou étherifier les groupes hydroxyliques dans les nouveaux dérivés de prostaglandines de formules XII, XIII, XV et XVI par la technique usuelle pour obtenir des mono-, 30 di-, ou triesters ou mono-, di- ou triéthers selon la nature du dérivé particulier de prostaglandine. Par exemple, on peut effectuer l'estérification en faisant réagir le composé hydroxylé avec un anhydride ou chlorure d'acide carboxylique contenant moins de 12 atomes de carbone en solution dans la pyridine.

On peut également effectuer l'étherification par des techniques courantes. C'est ainsi qu'une réaction avec le dihydropyranne, le dihydrofuranne ou le 4-méthoxy-5,6-dihydro-2H-pyranne dans un solvant inerte comme le benzène ou le chlorure de méthylène et en présence d'un catalyseur acide permet d'obtenir les dérivés 40 respectifs tétrahydropyran-2'-yloxy, tétrahydrofurane-2'yloxy ou

4-méthoxy-tétrahydropyran-4'-yloxy. On prépare par exemple les éthers méthyliques, éthyliques et cyclopentyliques par réaction du composé hydroxylé avec de l'hydruure de sodium et de l'iodure de méthyle, l'iodure d'éthyle et le bromure de cyclopentyle respectivement.

Bien que les réactions d'estérification ou d'éthérification soient effectuées en général avec un excès de l'agent d'estérification ou d'éthérification, on préfère utiliser au moins 1 équivalent molaire de tels réactifs par groupe hydroxyle présent dans le composé de départ.

On peut préparer les sels des acides prostadiénoïques et prostatriénoïques, selon l'invention, en traitant les acides libres correspondants avec environ 1 équivalent molaire d'une base pharmaceutiquement acceptable. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on citera les hydroxydes de sodium, de potassium, d'ammonium et de calcium, la triméthylamine, la triéthylamine, la tripropylamine, le bêta-(diméthylamino)éthanol, le bêta-(diéthylamino)éthanol, l'arginine, la lysine, la caféine, la procaine, etc.... On effectue la réaction dans une solution aqueuse seule ou en combinaison avec un solvant organique inerte miscible avec l'eau, à une température d'environ 0 à 30°C et, de préférence, à température ambiante. Parmi les solvants organiques inertes miscibles avec l'eau, on citera le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le butanol, le dioxanne et le tétrahydrofuranne. Quand on prépare les sels d'un métal divalent, par exemple les sels de calcium ou de magnésium, on traite l'acide libre de départ avec au moins 0,5 équivalent molaire de la base pharmaceutiquement acceptable.

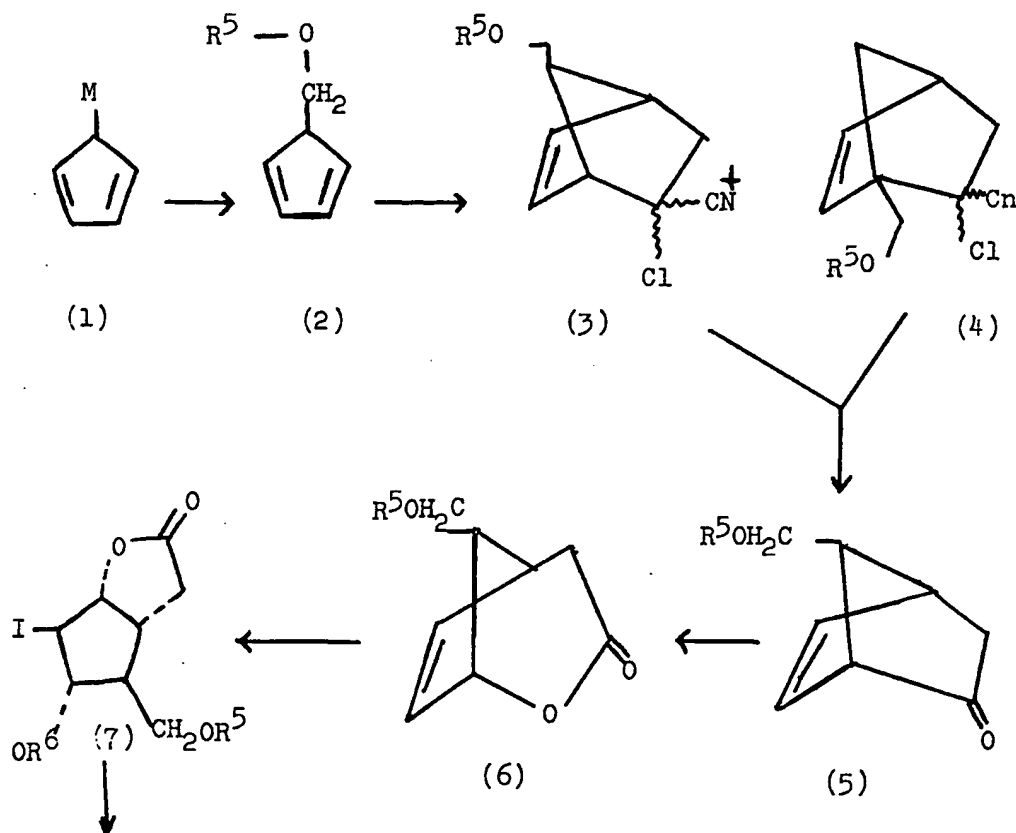
Les esters alkyliques peuvent être obtenus par traitement de l'acide libre avec un excès d'un diazoalcane tel que diazométhane, diazoéthane ou diazopropane, en solution dans l'éther ou dans le chlorure de méthylène, en procédant de la façon usuelle.

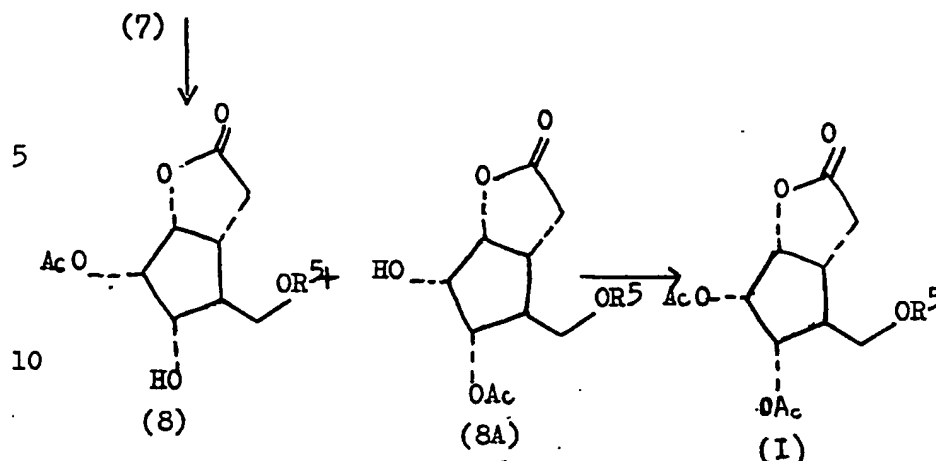
En exécutant les procédés décrits, on préfère normalement séparer ou isoler les produits respectifs de chaque stade de réaction avant de les utiliser dans les stades suivants. Pour obtenir des renseignements concernant les procédés de séparation et d'isolement, qui ne sont d'ailleurs pas limitatifs, on peut se référer utilement à certains des exemples ci-après. De même, si l'on veut obtenir des isomères optiques purs, on peut utiliser, comme matières premières, des isomères optiques purs ou bien on

peut procéder à une séparation du mélange racémique du produit (ou de la matière première) le tout par des techniques traditionnelles, comme décrit par exemple par Corey et ses Collaborateurs J. Am. Chem. Soc. 92, 397 (1970).

5 Bien que les procédés ci-dessus soient décrits, dans un but de simplicité, à propos des groupes protecteurs tétrahydropyranliques ou des groupes acétates, on peut naturellement utiliser d'autres groupes protecteurs appropriés sous forme d'éthers ou d'esters, comme le savent bien les spécialistes.

10 Les composés de formule I servant de matières premières dans le procédé décrit sont préparés par les techniques décrites notamment par E. J. Corey et ses Collaborateurs dans J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969), 92, 1397 (1970), 93, pages 1489-1491 (1971) ainsi que les différents textes de référence cités dans ces arti-
15 cles, après quoi on effectue une désiodation avec de l'acétate d'argent, de la façon décrite dans la demande de brevet français déposée le même jour au nom de la demanderesse et intitulée "Dérivés substitués de prostaglandines", et une estérification usuelle comme on peut le voir dans la séquence suivante de réactions.





Dans cette séquence, R^5 et R^6 ont les mêmes significations que précédemment alors que M représente le sodium ou le thallium.

- 15 Brièvement, ce procédé consiste à faire réagir le cyclopentadiényl-sodium ou le cyclopentadiényl-thallium, qu'on obtient par réaction du cyclopentadiène avec de l'hydruire de sodium ou du sulfate thalleux aqueux en présence d'hydroxyde de potassium (voir E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 page 1489, 1971) avec
- 20 un léger excès d'éther chlorométhyl-méthyllique ou l'étherchlorométhylbenzylique dans le tétrahydrofurane à une température d'environ -55°C pour obtenir respectivement le produit 5-méthoxyméthyl-1,3-cyclopentadiène (formule 2, R^5 = méthyle) ou le 5-benzyloxyméthyl-1,3-cyclopentadiène (formule 2, R^5 = benzyle)
- 25 qu'on soumet à une réaction de Diels Alder avec un excès (environ 5 équivalents molaires) de 2-chloro-acrylonitrile en présence de fluoroborate cuivrique à titre de catalyseur pour ainsi obtenir un mélange des endo-exo-cyano-nitriles de formules 3 et 4 (R^5 = méthyle ou benzyle respectivement). On traite le mélange des ni-
- 30 triles stéréoisomères avec de l'hydroxyde de potassium dans le diméthylsulfoxyde et on obtient ainsi des cétones anti-bicycliques de formule 5, c'est-à-dire les 7-syn-méthoxyméthyl-2-norbornen-5-one (R^5 = méthyle) ou 7-syn-benzyloxyméthyl-2-norbornen-5-one (R^5 = benzyle), qu'on fait réagir avec un léger
- 35 excès molaire d'acide m-chloro-perbenzoïque dans du chlorure de méthylène en présence de bicarbonate de sodium, ce qui aboutit à une oxydation sélective selon Bayer-Villiger pour former la lactone correspondante (6), à savoir 2-oxo-3-oxo Δ^5 -8-syn-méthoxyméthylbicyclo (3,2,1)-octane (R^5 = méthyle) et 2-oxa-3-
- 40 oxo- Δ^5 -8-syn-benzyloxyméthylbicyclo (3,2,1)-octane (R^5 = ben-

zyle).

La saponification des lactones ci-dessus de formule (6) avec 2,5-équivalents d'hydroxyde de sodium dans du méthanol aqueux, suivie d'une neutralisation avec de l'anhydride carbonique et un
5 traitement avec 2,5 équivalents d'une solution aqueuse de tri-iodure de potassium à une température de 0 à 5°C permettent d'obtenir les hydroxy-iodo-lactones correspondantes de formule (7), à savoir la 1,2'-lactone d'acide (2'alpha, 4'alpha, dihydroxy-3' bêta-iodo-5' bêta-méthoxyméthyl-cyclopent-1'alpha-yl)-acétique
10 (R^5 = méthyle, R^6 = H) et la 1,2'-lactone d'acide (2'alpha, 4'alpha-dihydroxy-3' bêta-iodo-5' bêta-benzyloxyméthylcyclopent-1'alpha-yl) acétique (R^5 = benzyle, R^6 = H) qu'on estérifie avec de l'anhydride acétique dans la pyridine dans des conditions usuelles pour obtenir les composés acétoxy correspondants (formule 7,
15 R^6 = acétyle). Après la réaction des iodo-lactones avec 1 à 4 équivalents molaires d'acétate d'argent dans de l'acide acétique aqueux à la température de reflux pendant 2 heures environ, on obtient un mélange d'hydroxyacétates (8 et 8A), qu'on convertit en un composé entièrement estérifié par un traitement usuel avec
20 de l'anhydride acétique en solution dans la pyridine, ce qui permet d'obtenir les composés désirés de formule I, à savoir la 1,2'-lactone d'acide (2'α-hydroxy-3'α, 4'α-diacétoxy-5'β-méthoxyméthylcyclopent-1'α-yl)-acétique ou la 1,2'-lactone d'acide 2'α-hydroxy-3'α, 4'α-diacétoxy-5'β-benzyloxyméthylcyclopent-
25 1'α-yl)acétique.

Les composés, esters et sels selon l'invention possèdent des activités biologiques voisines de celles des prostaglandines et peuvent donc servir pour le traitement des mammifères dans tous les cas où l'emploi des prostaglandines est indiqué. Les composés,
30 esters et sels selon l'invention sont des bronchodilatateurs et sont donc utiles pour le traitement des mammifères contre les spasmes des bronches et dans tous les autres cas pour lesquels des bronchodilatateurs puissants sont recommandés. Ces composés servent également à lutter contre l'hypertension chez les mammifères, et possèdent en outre une activité dépressive sur le système nerveux central, d'où possibilité de les utiliser comme sédatifs. Par ailleurs, les composés aident au travail pendant la grossesse et peuvent amener les règles afin de corriger ou de réduire les anomalies menstruelles.

40 On peut administrer les composés et/ou les sels selon l'in-

vention sous des formes ou dosages très variés, seuls ou en combinaison avec d'autres médicaments pharmaceutiquement compatibles, sous forme de compositions pharmaceutiques pouvant être administrées par voie orale ou par voie parentérale ou encore par inhalation dans le cas d'une affection des bronches. Normalement, on administre les composés sous forme de composition pharmaceutiques comprenant essentiellement les composés et/ou les sels selon l'invention et un véhicule pharmaceutique. Ce véhicule pharmaceutique peut être une matière solide, un liquide ou un aérosol dans lequel le composé et/ou le sel sont dissous, dispersés ou mis en suspension, et les compositions peuvent contenir facultativement des petites proportions d'agents de préservation et/ou d'agents de tamponnement du pH. Les agents de préservation qui conviennent sont notamment l'alcool benzylique et des produits analogues. Parmi les tampons appropriés du pH, on citera l'acétate de sodium, les sels phosphatés de qualité pharmaceutique, etc...

Les compositions liquides peuvent être, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions, des sirops ou des élixirs. Les compositions solides peuvent être des comprimés, des poudres, des capsules, des pilules, etc... de préférence sous forme de doses unitaires pour permettre une administration simple ou de doses précises. Les véhicules solides convenables sont notamment les qualités pharmaceutiques des amidons, le lactose, la saccharine sodique, le talc, le bisulfite de sodium etc...

Pour des administrations par inhalation, les composés et/ou les sels peuvent être par exemple administrés dans des aérosols comprenant lesdits composés ou sels dans un agent inerte de propulsion, en combinaison avec un cosolvant (par exemple l'éthanol) et aussi, facultativement, des agents de préservation et de tamponnement. Pour d'autres renseignements au sujet de l'administration par inhalation des aérosols, on peut se référer utilement aux brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 2.868.691 et N° 3.095.355.

Normalement, on administre les composés en des doses d'environ 0,1 à 10 mg par kg de poids du corps. La dose efficace exacte dépend naturellement du mode d'administration, de l'état qu'on se propose de traiter et de la nature du patient.

Les préparations et les exemples ci-après servent à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée. Sauf stipulation contraire, les matières premières sont des mélanges racémiques et, de ce fait, les produits obtenus sont également des mé-

langes racémiques. L'abréviation c.c.m. désigne la chromatographie en couche mince ; tous les rapports dans les mélanges liquides sont des rapports en volume. D'autre part, à chaque fois que cela est nécessaire, on répète les préparations et les exemples le nombre de fois suffisant pour disposer de la matière première voulue pour les exemples suivants :

PREPARATION 1

A. A une solution agitée de 125g de sulfate de thallium et 50g d'hydroxyde de potassium dans 750 ml d'eau, on ajoute sous atmosphère d'argon 43 ml de cyclopentadiène nouvellement distillé, on agite vigoureusement pendant 10 minutes, on sépare par filtration le précipité jaune formé, on lave avec de l'eau glacée, du méthanol et de l'éther et on obtient 132g de cyclopentadiényl-thallium.

B. On refroidit à une température de -50 à -55°C dans un bain de neige carbonique et d'acétonitrile un mélange de 216,28 g d'alcool benzylique, 61,44g de p-formaldéhyde, 481,6g de sulfate de magnésium anhydre et 1200 ml de chlorure de méthylène, puis on sature la solution froide agitée avec du gaz chlorhydrique anhydre. On maintient le mélange de réaction à cette température de -50 à -55°C pendant 10 minutes de plus, on élimine l'excès de gaz chlorhydrique en faisant passer un courant d'azote pendant 30 minutes, on filtre le mélange de réaction, on lave soigneusement la matière solide avec du pentane, on évapore à siccité les filtrats combinés à une température au-dessous de 30°C et on obtient une huile qu'on distille sous pression réduite pour obtenir l'éther chlorométhylbenzylique.

C. On refroidit à -20°C dans un bain de neige carbonique et de tétrachlorure de carbone une suspension de 132g de cyclopentadiényl-thallium dans 200 ml d'éther anhydre. Au mélange refroidi, on ajoute avec agitation et sous atmosphère d'argon, au cours de 15 minutes, 90g de l'éther chlorométhylbenzylique. On agite le mélange pendant 3,5 heures à -20°C , puis on filtre dans un ballon de filtration précédemment refroidi à -78°C et on lave le précipité solide avec du pentane froid (-78°C).

On ajoute immédiatement la solution filtrée à un mélange de 216g d'alpha-chloro-acrylonitrile anhydre et 30g de fluoroborate cuivrique anhydre, préalablement refroidi à -78°C . On évapore le mélange à la moitié de son volume initial à une température ne dépassant pas 0°C et on agite le concentré à 0°C pendant 48

heures. On verse le mélange dans 200 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on extrait trois fois avec de l'éther, on lave les extraits combinés avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 x 200 ml) et avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 x 200 ml), on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité sous pression réduite, on purifie le résidu par filtration à travers une colonne de 100 g de gel de silice en utilisant du benzène comme éluant et on obtient ainsi un produit pur qui est le 2-chloro-2-cyano- Δ^5 -7-syn-benzyloxyméthyl-bicyclo-(2,2,1)-heptane.

PREPARATION 2

A une suspension bien agitée de 74,1g de cyclopentadiénylthallium dans 100 ml d'éther anhydre refroidi à une température interne de - 20 à - 22°C, dans un bain de neige carbonique et de tétrachlorure de carbone sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte en 15 minutes 20,13g d'éther chlorométhylméthyllique et on agite pendant 7 heures à une température de - 20 à - 22°C. On filtre le mélange de réaction dans un ballon préalablement refroidi (-70°C, neige carbonique-acétone) et on lave le résidu de chlorure de thallium avec trois portions de 100 ml d'éther froid (-70°C). On ajoute les filtrats combinés goutte à goutte, en utilisant une ampoule à robinet munie d'une chemise de neige carbonique, dans une suspension de 29,65g de tétrafluoroborate cuivrique dans 87,5g d'alpha-chloro-acrylonitrile anhydre qu'on maintient à 0°C. Une fois l'addition terminée, on agite le mélange à 0°C dans l'obscurité pendant 18 heures. On ajoute 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on extrait le mélange avec de l'éther, on lave successivement les extraits étherés avec du bicarbonate de sodium saturé (2 x 100 ml) et du chlorure de sodium (2 x 100 ml), puis on sèche sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant sous pression réduite à la température ambiante donne, sous forme d'une huile jaune pâle limpide, du 2-chloro-2-cyano- Δ^5 -7-syn-méthoxyméthylbicyclo-(2.2.1)-heptane.

PREPARATION 3

A une solution agitée de 100g de 2-chloro-2-cyano- Δ^5 -7-syn-benzyloxyméthylbicyclo-(2.2.1)-heptane dans 360 ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute goutte à goutte en 15 minutes et sous atmosphère d'argon, une solution chaude de 105,2g d'hydroxyde de potassium dans 52,6 ml d'eau. On agite pendant 28 heures à

température ambiante, on dilue à un volume double avec de l'eau glacée et on extrait plusieurs fois avec de l'éther. On lave les extraits organiques combinés deux fois avec une solution saturée de carbonate de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium, 5 on évapore à siccité, on purifie le résidu par distillation sous un vide poussé (0,6 mm) et on obtient de la 7-syn-benzyloxy-méthyl-2-norbornen-5-one, qui est homogène sur c.c.m.

Par le même procédé mais en remplaçant le 2-chloro-2-cyano Δ^5 -7-syn-benzyloxy-méthyl-bicyclo-(2.2.1)-heptane par du 2-chloro-2-cyano- Δ^5 -7-syn-méthoxyméthylbicyclo-(2.2.1)-heptane, on 10 obtient la 7-syn-méthoxyméthyl-2-norbornen-5-one.

PREPARATION 4

A une suspension de 55g d'acide m-chloroperbenzoïque et 43,5 g de bicarbonate de sodium dans 570 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute 57g de 7-syn-benzyloxy-méthyl-2-norbornen-5-one, au cours de 15 minutes et avec agitation, en maintenant la température à environ 25°C. On agite pendant 3 heures de plus, on dilue avec du chlorure de méthylène, on agite vigoureusement ce mélange avec 470 ml d'une solution aqueuse saturée de sulfite 20 de sodium, on sépare la couche organique, on lave avec de la solution saturée de sulfite de sodium, on extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène, on combine les extraits organiques de chlorure de méthylène et on les sèche sur du sulfate de magnésium, puis on évapore à siccité sous pression réduite et on 25 obtient sous forme d'une huile homogène le 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-syn-benzyloxy-méthyl-bicyclo-(3.2.1)-octane.

Par le même procédé mais en utilisant la 7-syn-méthoxyméthyl-2-norbornen-5-one au lieu de la 7-syn-benzyloxy-méthyl-2-norbornen-5-one, on obtient le 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-syn-méthoxyméthyl-bicyclo-(3.2.1)-octane. 30

PREPARATION 5

A une solution de 50g de 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-syn-benzyloxy-méthylbicyclo-(3.2.1)-octane dans 70 ml de méthanol, on ajoute à 0°C une solution de 30g d'hydroxyde de sodium dans 247 ml 35 d'eau et on agite le mélange à température ambiante pendant 3 heures. On évapore le méthanol sous vide à une température inférieure à 30°C, on refroidit à 0°C, on extrait avec de l'éther pour éliminer les produits non saponifiables, on neutralise la phase aqueuse avec de l'anhydride carbonique et on traite immédiatement avec une solution de 188,1g d'iode et 369g d'iodure

de potassium dans 275 ml d'eau. On agite le mélange pendant 48 heures à 0°C, on dilue avec une solution de sulfite de sodium jusqu'à décoloration complète, puis on sature avec du tartrate de potassium, on extrait avec du chlorure de méthylène, on sèche les extraits organiques sur du sulfate de magnésium et on évapore à siccité sous pression réduite. On cristallise le résidu huileux dans un mélange d'éther et de chlorure de méthylène et on obtient à l'état pur la 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha, 4'-alpha-dihydroxy-3'-bêta-iodo-5'-bêta benzyloxyméthylcyclopent-1'alpha-yl) -acétique.

Par le même procédé on convertit le 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-syn-méthoxyméthyl-bicyclo-(3.2.1)-octane en 1,2'-lactone d'acide 2' α , 4' α -dihydroxy-3' β -iodo-5' β -méthoxyméthylcyclopent-1' α -yl)acétique.

15 PREPARATION 6

On maintient à température ambiante pendant 30 minutes un mélange de 2,5g de 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha, 4'-alpha-dihydroxy 3'-bêta-iodo-benzyloxyméthylcyclopent-1'alpha-yl)acétique, 2,5 ml de pyridine et 5 ml d'anhydride acétique. On évapore les solvants sous pression réduite, on cristallise le résidu dans l'éther et on obtient ainsi la 1,2'-lactone d'acide (2' α -hydroxy-4' α -acétoxy-3' β -iodo-5' β -benzyloxyméthylcyclopent-1' α -yl)-acétique.

Par le même procédé, on convertit en dérivé 4'-acétoxy correspondant la 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha, 4'-alpha-dihydroxy-3'-bêta-iodo-5' bêta-méthoxyméthylcyclopent-1'alpha-yl)acétique.

PREPARATION 7

A une solution de 2g de 1,2'-lactone d'acide (2' α -hydroxy-4' α -acétoxy-3' β -iodo-5' β -benzyloxyméthylcyclopent-1' α -yl)-acétique dans 20 ml d'acide acétique, on ajoute 1,4 ml d'eau et 2g d'acétate d'argent, puis on traite le mélange sous reflux pendant 2 heures. On sépare par filtration l'iodure d'argent, on lave à plusieurs reprises avec de l'acétate d'éthyle, on évapore à siccité les filtrats organiques combinés sous pression réduite, on dilue le résidu avec de l'acétate d'éthyle et on sépare par filtration la matière insoluble. Quand on évapore le filtrat sous vide, on obtient un mélange de 1,2'-lactone d'acide (2' α -dihydroxy-4' α -acétoxy-5' β -benzyloxyméthylcyclopent-1' α -yl)acétique et de 1,2'-lactone d'acide (2' α -4' α -dihydroxy-3' β -acétoxy-5' β -benzyloxyméthylcyclopent-1' α -yl)acétique sous forme d'une huile

qu'on convertit en 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'-alpha,4'-alpha-diacétoxy-5'-bêta-benzyloxyméthylcyclopent-1'-alpha-yl)-acétique par estérification avec de l'anhydride acétique dans de la pyridine en utilisant la technique décrite dans la préparation 6.

Par le même procédé mais en utilisant comme matière première la 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-4'-alpha-acétoxy-3'-beta-iodo-5'-beta-méthoxyméthylcyclopent-1'-alpha-yl)acétique on obtient la 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'-alpha,4'-alpha-diacétoxy-5'-beta-méthoxyméthylcyclopent-1'-alpha-yl)-acétique.

EXEMPLE 1

A. A une suspension préhydrogénée de 1 g de catalyseur comportant 10% de palladium sur du charbon de bois dans 50 ml de diméthoxyéthane, on ajoute 5g de 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'-alpha,4'-alpha-diacétoxy-5'-bêta-benzyloxy-méthylcyclopent-1'-alpha-yl)acétique et 1,25 ml d'acide perchlorique, on agite le mélange sous une atmosphère d'hydrogène jusqu'à l'arrêt de l'absorption d'hydrogène, on sépare le catalyseur par filtration, on lave avec de l'éther, on évapore les filtrats organiques combinés à siccité sous pression réduite et on obtient la 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'-alpha,4'-alpha-diacétoxy-5'-beta-hydroxyméthylcyclopent-1'-alpha-yl)-acétique qu'on purifie par chromatographie en couche mince en utilisant comme éluant un mélange (9:1) de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle.

B. Une solution agitée de 15g de 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'-alpha,4'-alpha-diacétoxy-5'-bêta-méthoxyméthylcyclopent-1'-alpha-yl)acétique dans 190 ml de chlorure de méthylène anhydre est refroidie à -78°C dans un bain de neige carbonique et d'acétone et est traitée avec 25 ml de tribromure de bore. On laisse le mélange agité revenir rapidement à 0°C et on le maintient à cette température pendant 50 minutes. On ajoute à la solution résultante 270 ml d'éther pour décomposer l'excès de tribromure de bore, tout en maintenant le mélange à 0°C. On le verse ensuite dans une suspension vigoureusement agitée de 95g de bicarbonate de sodium dans 500 ml d'une solution saturée de tartrate de sodium et de potassium, on sépare la couche organique, on extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène, on sèche les extraits organiques combinés sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité sous pression réduite et on obtient la 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'-alpha,4'-alpha-diacétoxy-

5' β -hydroxy-méthylcyclopent-1' α -yl)acétique, identique à celle obtenue dans la partie A.

EXEMPLE 2

5 A. Préparation d'un complexe de trioxyde de chrome et de pyridine.

A 600 ml de pyridine anhydre, on ajoute avec agitation à une température de 10 à -15°C au cours de 15 minutes, 80g de trioxyde de chrome préalablement séché à 110°C pendant 48 heures. On agite le mélange pendant 30 minutes de plus, on filtre rapidement à 10 l'abri de l'humidité, on lave la matière solide avec du pentane anhydre, on sèche et on emmagasine dans un dessiccateur.

B. A une suspension de 20g de terre d'infusoires (séchée pendant 24 heures à 105°C) et 11,8g de complexe trioxyde de chrome/pyridine dans 120 ml de chlorure de méthylène anhydre, refroidie à -5°C, on ajoute avec agitation 1,3g de 1,2'-lactone d'acide (2'- α -hydroxy-3'- α ,4'- α -diacétoxy-5' β -hydroxyméthylcyclopent-1'- α -yl)-acétique et on agite le mélange pendant 10 minutes de plus en maintenant la température entre -5 et 0°C ; on ajoute ensuite 40g de bisulfite de sodium 20 monohydraté, on agite pendant 10 minutes de plus on filtre à travers du sulfate de magnésium, on lave les matières solides avec du chlorure de méthylène, en recevant le filtrat dans un ballon refroidi à -60°C dans un bain de neige carbonique et d'acétone. On évapore les filtrats combinés à siccité sous pression réduite 25 à une température inférieure à 0°C et on obtient la 1,2'-lactone d'acide (2'- α -hydroxy-3'- α ,4'- α -diacétoxy-5' β -formylcyclopent-1'- α -yl)acétique sous forme d'une huile homogène.

EXEMPLE 3

30 A. Préparation de 2-oxoheptylphosphonate de diméthyle.

On refroidit à -78°C sous une atmosphère d'argon une solution de 100g de méthylphosphonate de diméthyle dans 670 ml de tétrahydrofurane anhydre. A la solution froide, on ajoute goutte à goutte, avec agitation et sous atmosphère d'argon, 495 ml d'une solution 35 0,1M de n-butyl-lithium dans le tétrahydrofurane en maintenant la température à -70°C. Une fois l'addition terminée, on maintient le mélange dans les mêmes conditions pendant 10 minutes de plus, on ajoute ensuite avec précaution une solution de 58 ml de caproate de méthyle dissous dans 187 ml de tétrahydrofurane 40 ranne tout en maintenant la température à -78°C. On agite le mé-

5 lange à -78°C pendant 2 heures, puis on agite pendant 4 heures à température ambiante, on neutralise l'excès de base avec de l'acide acétique, on évapore le solvant sous un vide poussé, on dissout le résidu dans un mélange d'éther et d'eau (1:1, 950 ml de chaque), on sépare la phase étherée, on lave avec de l'eau et on sèche sur du sulfate de magnésium. On évapore l'éther et on purifie le résidu par distillation sous vide, ce qui donne le 2-oxoheptylphosphonate de diméthyle pur.

10 B. A une suspension de 101 mg d'hydruure de sodium (préalablement lavé avec du pentane sous argon) dans 30 ml de diméthoxyéthane, nouvellement distillé dans l'hydruure de lithium et d'aluminium, on ajoute avec agitation et sous une atmosphère d'argon une solution de 410 mg de 2-oxoheptylphosphonate de diméthyle dans 5 ml de diméthoxyéthane anhydre. On agite le mélange pendant 15 30 minutes à température ambiante et on ajoute 500 mg de 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'alpha,4'alpha-diacétoxy-5'bêta-formylcyclopent-1'alpha-yl)-acétique en dissolution dans 10 ml de diméthoxyéthane. On agite le mélange de réaction à température ambiante pendant 2 heures de plus puis on neutralise 20 soigneusement avec de l'acide acétique (à pH 7) et on évapore à siccité sous pression réduite à une température inférieure à 30°C. On purifie le résidu solide par chromatographie sur de l'alumine alcaline en utilisant comme éluant, un mélange (90:10) de chloroforme et d'acétone et on obtient ainsi la 1,2'-lactone 25 d'acide $\left[2' \text{-alpha-hydroxy-3'alpha,4'alpha-diacétoxy-5'bêta-(3''oxo-oct-1''(t)-en-yl)-cyclopent-1'alpha-yl} \right]$ acétique et la 1,2'-lactone d'acide $\left[2' \text{-alpha-hydroxy-3'alpha-acétoxy-5'bêta-(3''oxo-oct-1''(t)-en-1''-yl)cyclopent-4'-en-1'alpha-yl} \right]$ -acétique ainsi qu'une petite quantité de 2-oxoheptylphosphonate de 30 diméthyle.

EXEMPLE 4

A une solution agitée de 1g de 1,2'-lactone d'acide $\left[2' \text{-alpha-hydroxy-3'alpha-acétoxy-4'bêta-(3''oxo-oct-1''(t)-en-1''-yl)-cyclopent-4'-en-1'alpha-yl} \right]$ acétique dans 10 ml de diméthoxyéthane, on ajoute 5 ml de borohydruure de zinc réactif dans du diméthoxyéthane anhydre. On agite le mélange pendant 1 heure de plus à température ambiante et on traite avec une solution saturée de bitartrate de sodium jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. On dilue avec du chlorure de méthylène, on sèche sur du sulfate 40 de magnésium, on évapore à siccité sous vide à une température

inférieure à 30°C et on obtient la 1,2'-lactone d'acide $\angle 2'$ alpha-hydroxy-3'alpha-acétoxy-5'bêta-(3"alpha-hydroxyoct-1"(t)-en-1"-yl)-cyclopent-4'-en-1'alpha-yl]-acétique en mélange avec l'isomère 3" bêta-hydroxy.

- 5 On sépare ce mélange huileux en isomères individuels par chromatographie en couche mince en utilisant, comme éluant, un mélange (75:25) de chlorure de méthylène et d'acétone.

Pour préparer le borohydrure de zinc réactif, on utilise 0,025 mole de chlorure de zinc fondu, 0,050 mole de borohydrure de sodium dans 50 ml de diméthoxyéthane, on agite ce mélange pendant 16 heures et on sépare par filtration la matière insoluble sous atmosphère d'argon.

EXEMPLE 5

On traite une solution de 2,8g de 1,2'-lactone d'acide $\angle 2'$ alpha-hydroxy-3'alpha-acétoxy-5'bêta-(3"alpha-hydroxyoct-1"(t)-en-1"-yl)-cyclopent-4'-en-1'alpha-yl]-acétique dans 45 ml de méthanol avec 1,255g de carbonate de potassium anhydre, on agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante, puis on refroidit à 0°C, on neutralise avec de l'acide chlorhydrique aqueux à 10% jusqu'à pH 2 à 3, on ajoute de l'acétate d'éthyle, on lave la solution organique avec de l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité sous vide et on obtient 500 mg de 1,2'-lactone d'acide $\angle 2'$ alpha,3'alpha-dihydroxy-5'bêta-(3"alpha-hydroxy-oct-1"(t)-en-1"-yl)-cyclopent-4'-en-1'alpha-yl]-acétique qu'on peut purifier par chromatographie en couche mince.

EXEMPLE 6

A une solution de 1,4g de 1,2'-lactone d'acide $\angle 2'$ alpha-hydroxy-3'alpha-acétoxy-5'bêta-(3"bêta-hydroxyoct-1"(t)-en-1"-yl)-cyclopent-4'-en-1'alpha-yl]-acétique dans 85 ml de tétrahydrofur anhydre, on ajoute 3,2g de bioxyde de manganèse, on agite pendant 30 minutes à température ambiante et on ajoute à sept reprises des portions de 3,2g de bioxyde de manganèse à des intervalles de 30 minutes. On sépare le bioxyde de manganèse par filtration, en lavant minutieusement la matière solide avec de l'acétone chaude. On évapore les filtrats organiques combinés à siccité sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie en couche mince et on obtient, à l'état pur, la 1,2'-lactone d'acide (2'alpha-hydroxy-3'alpha-acétoxy-5'bêta (3"-oxo-oct-40 1"(t)-en-1"-yl)-cyclopent-4'-en-1'-alpha-yl)-acétique qui est iden-

tique au produit obtenu dans l'exemple 3.

EXEMPLE 7

A une solution de 2 g de 1,2'-lactone d'acide $\left[2' \text{-}\alpha, 3' \text{-}\alpha \text{-dihydroxy-5' }\beta \text{-(3''}\alpha \text{-hydroxyoct-1''(t)-}\epsilon \text{-1''-yl)-cyclopent-4'-}\epsilon \text{-1' }\alpha \text{-yl} \right]$ -acétique dans 20 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 20 mg d'acide p-toluène-sulfonique et 2 ml de dihydropyranne nouvellement distillé. On agite pendant 15 minutes à température ambiante, on ajoute quelques gouttes de pyridine et on dilue avec de l'éther. On lave la solution étherée avec 100 ml d'une solution aqueuse à 50% de chlorure de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, ensuite on sépare la phase organique, on sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore à siccité sous pression réduite à environ 0°C. On purifie le résidu huileux par chromatographie en couche mince en utilisant, comme éluant, un mélange (9:1) de chloroforme et de méthanol et on obtient la 1,2'-lactone d'acide $\left[2' \text{-}\alpha \text{-hydroxy-3' }\alpha \text{-tétrahydropyranyloxy-5' }\beta \text{-(3''}\alpha \text{-tétrahydropyranyl-oxyoct-1''(t)-}\epsilon \text{-1''-yl)-cyclopent-4'-}\epsilon \text{-1' }\alpha \text{-yl} \right]$ -acétique pure.

20 EXEMPLE 8

On dissout 1 g de 1,2'-lactone d'acide $\left[2' \text{-}\alpha \text{-hydroxy-3' }\alpha \text{-tétrahydropyranyloxy-5' }\beta \text{-(3''}\alpha \text{-tétrahydropyranyloxyoct-1''(t)-}\epsilon \text{-1''-yl)-cyclopent-4'-}\epsilon \text{-1' }\alpha \text{-yl} \right]$ -acétique, dans 20 ml de toluène anhydre. On refroidit la solution à - 60°C et on ajoute ensuite une solution de 650 mg d'hydrure de diisobutyl-aluminium dans 2,7 ml de toluène anhydre, on agite le mélange pendant 15 minutes à - 60°C, puis on dilue avec du méthanol jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux, on agite pendant 15 minutes de plus à température ambiante, on dilue avec de l'éther, on sépare la phase organique, on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité à environ 0°C et on obtient ainsi le 1,2'-hémiacétal de $\left[2' \text{-}\alpha \text{-hydroxy-3' }\alpha \text{-tétrahydropyranyloxy-5' }\beta \text{-(3''}\alpha \text{-tétrahydropyranyloxyoct-1''(t)-}\epsilon \text{-1''-yl)-cyclopent-4' }\epsilon \text{-1' }\alpha \text{-yl} \right]$ -acétaldéhyde.

35 EXEMPLE 9

On chauffe à 80°C pendant 30 minutes sous atmosphère d'argon une suspension agitée de 440 mg d'hydrure de sodium dans 5 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. On verse 1,4 ml de la solution ré-

sultante dans une solution de 380 mg de bromure d'acide 5-tri-phénylphosphoniopentanoïque séché dans 0,8 ml de diméthylsulfoxyde anhydre sous atmosphère d'argon et avec agitation . On agite pendant 5 minutes, on ajoute 150 mg de 1,2'-hémi-acétal de

5 $\left[2'\alpha\text{-hydroxy-}3'\alpha\text{-tétrahydropyranyloxy-}5'\beta\text{-}(3''\alpha\text{-tétrahydropyranyloxyoct-}1''\text{(t)-}\text{en-}1''\text{-yl)-cyclopent-}4'\text{-}\text{en-}1'\alpha\text{-yl}\right]$ -acétaldéhyde dissous dans 1 ml de diméthyl-sulfoxyde, on agite le mélange à température ambiante pendant 18 heures, on évapore le solvant sous pression réduite à une température inférieure à 35°C, on dissout le résidu dans 10 ml d'eau, on extrait les produits neutres avec un mélange (1:1) d'acétate d'éthyle et d'éther (4 x 4 ml), on acidifie la phase aqueuse avec une solution aqueuse d'acide oxalique à pH 2 et on extrait plusieurs fois avec un mélange (1:1) de pentane et d'éther diéthylique. On

15 lave les extraits organiques combinés avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité à une température ne dépassant pas 20°C, on purifie le résidu par c.c.m. en utilisant, comme éluant, un mélange (9:1) de chloroforme et de méthanol et on obtient l'acide

20 de 9 alpha-hydroxy-10 alpha, 15 alpha-bistétrahydropyranyloxy-prosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque à l'état pur.

Pour préparer le bromure d'acide 5-triphénylphosphoniopentanoïque servant de réactif dans le présent exemple, on traite sous reflux un mélange de 9,5g d'acide 5-bromopentanoïque,

25 14,4 g de triphénylphosphine et 100 ml d'acétonitrile pendant 70 heures environ. On sépare la matière insoluble par filtration, on concentre le filtrat en un petit volume, on cristallise le produit en ajoutant de l'éther et on effectue une purification supplémentaire par deux recristallisations ultérieures dans un

30 mélange d'acétonitrile et d'éther.

EXEMPLE 10

On agite à 40°C pendant 4 heures un mélange de 173 mg d'acide de 9-alpha-hydroxy-10 alpha, 15 alpha-bis-tétrahydropyranyloxy-prosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque, 0,45 ml de tétrahydrofur

35 ranne et 4, 5 ml d'acide acétique aqueux à 65%, on refroidit à 0°C et on évapore à siccité sous pression réduite ; on purifie le résidu huileux par chromatographie en couche mince en utilisant, comme éluant, un mélange (9 : 1) de chloroforme et de méthanol ce qui permet d'obtenir l'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-tri-

hydroxyprosta-5-cis,11,13-trans-triénoïque pur (10 alpha-hydroxy-11-désoxy-11-déhydro-PGF₂α).

Dans un autre essai, on conserve le mélange de réaction à température ambiante pendant 18 heures et on obtient les mêmes
5 résultats.

EXEMPLE 11

A une solution de 100 mg d'acide 9-alpha-hydroxy-10 alpha, 15 alpha-bis-tétrahydropyranyloxyprosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque dans 10 ml de méthanol, on ajoute une solution de 50
10 mg d'acide oxalique dans 1 ml d'eau et on maintient le mélange à température ambiante pendant 1 heure, puis on dilue avec de l'eau, on extrait avec du chbrure de méthylène, on lave l'extrait organique avec une solution de chbrure de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore à siccité sous pression réduite.
15 te. On purifie le résidu huileux par c.c.m. en utilisant comme éluant un mélange (9 : 1) de chloroforme et de méthanol et on obtient ainsi l'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque, identique à celui obtenu dans l'exemple précédent.

20 EXEMPLE 12

On refroidit à - 10°C une solution de 100 mg d'acide 9 alpha-hydroxy-10 alpha, 15 alpha-bistétrahydropyranyloxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque dans 4 ml d'acétone purifiée et on traite sous une atmosphère d'azote et avec agitation avec 0,15 ml d'une
25 solution 8 N d'acide chromique (préparée en mélangeant 26g de trioxyde de chrome avec 23 ml d'acide sulfurique concentré, puis en diluant avec de l'eau jusqu'à 100 ml). On agite le mélange pendant 30 minutes de plus à - 10°C, puis on ajoute 0,15 ml d'isopropanol pour détruire l'excès du réactif, on dilue le mélange
30 avec de l'acétate d'éthyle, on lave immédiatement la solution trois fois avec une solution de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité sous pression réduite et on obtient l'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-bistétrahydropyranyloxyprosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque qu'on purifie
35 par c.c.m. en utilisant comme éluant un mélange (9:1) de chloroforme et de méthanol.

Lors du clivage du fragment tétrahydropyranyloxy avec un mélange (65:35) d'acide acétique et d'eau, par le même procédé que dans l'exemple 10, on obtient l'acide 9-céto-10 alpha, 15-alpha

dihydroxyprosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque (10 alpha-hydroxy-11-désoxy-11 deshydro-PGE₂).

EXEMPLE 13

A une suspension de 50g de terre d'infusoires (séchée pendant 24 heures à 105°C) et 45,2g du complexe trioxyde de chrome/dipyridine dans 500 ml de chlorure de méthylène anhydre, refroidie à une température de 0 à 2°C, on ajoute avec agitation 5g de 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'-alpha, 4'-alpha-diacétoxy-5'-bêta-hydroxyméthylcyclopent-1'alpha-yl)-acétique dissoute dans 500 ml de chlorure de méthylène, on agite pendant 10 minutes de plus en maintenant la température à environ 0°C, on ajoute 90g de bisulfate de sodium, on agite pendant 10 minutes de plus, on sépare les matières solides par filtration, on lave soigneusement avec de l'acétate d'éthyle, on introduit dans les 15 filtrats combinés 5g de carbonate de sodium, on agite pendant 15 minutes, on filtre la matière solide, on lave soigneusement avec de l'acétate d'éthyle, on lave les filtrats combinés avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore à siccité sous vide à environ 0°C pour obtenir, sous forme d'huile 20 homogène, la 1,2'-lactone d'acide 2'alpha-hydroxy-3'alpha-acétoxy-5'bêta-formylcyclopent-4'-en-1'alpha-yl)-acétique.

EXEMPLE 14

A une suspension préhydrogénée de 300 mg de catalyseur (5% de palladium sur charbon de bois) dans 20 ml de diméthoxyéthane, 25 on ajoute une solution de 500 mg de 1,2'-lactone d'acide (2'alpha-hydroxy-3'alpha-acétoxy-5'bêta-formylcyclopent-4'-en-1'alpha-yl)-acétique dans 40 ml de diméthoxyéthane, on agite le mélange sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à l'arrêt de l'absorption d'hydrogène, on sépare le catalyseur par filtration, on lave soigneusement avec de l'acétate d'éthyle, on évapore à siccité les 30 filtrats organiques combinés et on obtient ainsi la 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'alpha-acétoxy-5'bêta-formylcyclopent-1'alpha-yl)acétique qu'on peut purifier par chromatographie en couche mince en utilisant comme éluant un mélange (90 : 10) de benzène 35 et de dioxanne.

EXEMPLE 15

A une suspension de 0,476g d'hydrure de sodium (préalablement lavé avec du pentane sous argon) dans 112 ml de diméthoxyéthane, nouvellement distillé dans l'hydrure de lithium et d'al-

minium, on ajoute, avec agitation et sous atmosphère d'argon, une solution de 3,5g de 2-oxo-heptyl-phosphonate de diméthyle qu'on prépare de la façon décrite dans l'exemple 3, dans 41 ml de diméthoxyéthane anhydre. On agite le mélange pendant 30 minutes à la température ambiante et on ajoute 1,4g de 1,2'-lactone d'acide (2'-alpha-hydroxy-3'-alpha-acétoxy-5'-bêta-formylcyclopent-1'-alpha-yl-)acétique dissoute dans 40 ml de diméthoxyéthane. On agite le mélange à température ambiante pendant 2 heures de plus, puis on neutralise soigneusement avec de l'acide acétique (à pH 7) et on évapore à siccité sous pression réduite à une température inférieure à 30°C. On dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on filtre à travers la terre d'infusoires "Celite". On évapore le filtrat à siccité sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie en utilisant une plaque de silice de 80 x 20 cm, et en qualité d'éluant, un mélange (80 : 20) de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle et on obtient la 1,2'-lactone pure d'acide $\left[2' \text{-alpha-hydroxy-3'-alpha-acétoxy-5'-bêta-(3''-oxo-oct-1''(t)-èn-1''-yl)-cyclopent-1'-alpha-yl} \right]$ acétique.

20 EXEMPLE 16

A une solution agitée de 330 mg de 1,2'-lactone d'acide $\left[2' \text{-alpha-hydroxy-3'-alpha-acétoxy-5'-bêta-(3''-oxo-oct-1''(t)-èn-1''-yl)-cyclopent-1'-alpha-yl} \right]$ acétique dans 3 ml de diméthoxyéthane fraîchement distillé dans l'hydrure de lithium et d'aluminium, on ajoute 0,6 ml de borohydrure de zinc nouvellement préparé de la façon décrite dans l'exemple 4 dans du diméthoxyéthane anhydre. On agite le mélange pendant 90 minutes à température ambiante et on le traite avec une solution saturée de tartrate de sodium et de potassium jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. On dilue avec du chlorure de méthylène, on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité sous vide à une température au-dessous de 30°C et on obtient la 1,2'-lactone d'acide $\left[2' \text{-alpha-hydroxy-3'-alpha-acétoxy-5'-bêta-(3''alpha-hydroxyoct-1''(t)-èn-1''-yl)-cyclopent-1'-alpha-yl} \right]$ acétique en mélange avec 1'-somère 3''bêta-hydroxy.

On sépare le mélange huileux en isomères individuels par c.c.m. en utilisant comme éluant un mélange (70:30) de chlorure de méthylène et d'éther.

EXEMPLE 17

On traite une solution de 260 mg de 1,2'-lactone d'acide $\left[2'\text{-alpha-hydroxy-3'\alpha\text{-acétoxy-5'\beta\text{-(3''alpha-hydroxyoct-1''(t)-èn-1''-yl)-cyclopent-1'\alpha\text{-yl}} \right]$ acétique dans 3,4 ml de méthanol avec 117 mg de carbonate de potassium anhydre et on agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante. On refroidit à 0°C, puis on neutralise avec de l'acide chlorhydrique aqueux à 10% jusqu'à un pH de 2 à 3. On ajoute de l'acétate d'éthyle, on lave la solution organique dans une solution saturée de tartrate de sodium et de potassium, on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité sous vide et on obtient la 1,2'-lactone d'acide $\left[2'\text{-alpha, 3'\alpha\text{ dihydroxy-5'\beta\text{-(3''alpha hydroxyoct-1''(t)-èn-1''-yl)-cyclopent-1'\alpha\text{-yl}} \right]$ - acétique.

15 EXEMPLE 18

A une solution de 1,65g de 1,2'-lactone d'acide $\left[2'\text{-alpha, 3'\alpha\text{-dihydroxy-5'\beta\text{-(3''alpha-hydroxyoct-1''(t)-èn-1''-yl)-cyclopent-1'\alpha\text{-yl}} \right]$ acétique dans 16,5 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 16,5 mg d'acide p-toluène-sulfonique, on élimine l'humidité par distillation azéotropique avec un mélange de tétrahydrofurane et de toluène (trois fois). on refroidit le mélange à la température ambiante et on le traite avec 1,65 ml de dihydropyrane fraîchement distillé. On agite pendant 15 minutes à température ambiante, on ajoute quelques gouttes de pyridine, on dilue avec de l'éther, on lave la solution étherée avec 100 ml d'une solution aqueuse à 50% de chlorure de sodium, ensuite avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sépare la phase organique, on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité sous pression réduite à environ 0°C, on purifie par c.c.m. le résidu huileux en utilisant comme éluant un mélange (9 : 1) de chloroforme et de méthanol et on obtient la 1,2'-lactone pure d'acide $\left[2'\text{-alpha-hydroxy-3'\alpha\text{-tétrahydropyranyloxy-5'\beta\text{-(3''alpha-tétrahydropyranyloxyoct-1''(t)-èn-1''-yl)-cyclopent-1'\alpha\text{-yl}} \right]$ acétique.

35 EXEMPLE 19

On refroidit une solution de 384 mg de 1,2'-lactone d'acide $\left[2'\text{-alpha-hydroxy-3'\alpha\text{-tétrahydropyran-yloxy-5'\beta\text{-(3''alpha-tétrahydropyranyloxyoct-1''(t)-èn-1''-yl)-cyclopent-1'\alpha\text{-yl}} \right]$ acétique dissoute dans 7,7 ml de toluène anhydre à une température

de - 60°C et on ajoute goutte à goutte à la solution froide une solution de 250 mg d'hydruure de diisobutyl-aluminium dans 1,25 ml de toluène anhydre, puis on agite le mélange de réaction pendant 30 minutes à - 60°C, on dilue avec du méthanol jusqu'à

5 l'arrêt du dégagement gazeux, on agite le mélange pendant 15 minutes de plus à température ambiante, on dilue avec de l'éther on sépare la phase organique, on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité à une température d'environ 0°C et on obtient

10 le 1,2'-hémi-acétal de $\left[2'\text{-}\alpha\text{-hydroxy-3'}\text{-}\alpha\text{-tétrahydropyranyloxy-5'}\text{-}\beta\text{-}(3''\text{-}\alpha\text{-tétrahydropyranyloxyoct-1''(t)-en-1''-yl)-cyclopent-1'}\text{-}\alpha\text{-yl} \right]$ -acétaldéhyde.

EXEMPLE 20

On chauffe à 80°C pendant 30 minutes sous atmosphère d'argon une suspension agitée de 440 mg d'hydruure de sodium (préala-

15 blement lavé avec de l'hexane distillé à partir d'anhydride phosphorique) dans 5 ml de diméthylsulfoxyde anhydre ; on ajoute 0,324 ml de la solution résultant à une solution de 151 mg de bromure d'acide 5-triphénylphosphoniopentanoïque séché dans 0,4 ml

20 de diméthylsulfoxyde anhydre, sous atmosphère d'argon et avec agitation. On agite le mélange de réaction pendant 5 minutes puis on ajoute 60 mg de 1,2'-hémi-acétal de (2'- α -hydroxy-3' α -tétrahydropyranyloxy-5'- β -(3' α -tétrahydropyranyloxy-oct-1''(t)-en-1''-yl)-cyclopent-1' α -yl)-acétaldéhyde dissous dans

25 0,5 ml de diméthyl-sulfoxyde, puis on agite le mélange de réaction à température ambiante pendant 18 heures, on évapore le solvant sous pression réduite à une température inférieure à 35°C et on dissout le résidu dans 10 ml d'eau. On extrait les produits neutres avec un mélange (1 : 1) d'acétate d'éthyle et d'éther (4x 4 ml).

30 On acidifie la phase aqueuse avec une solution aqueuse saturée d'acide oxalique jusqu'à pH 2 et on extrait à plusieurs reprises avec un mélange (1:1) de pentane et d'éther. On lave les extraits organiques combinés avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium, et on évapore à siccité

35 té à une température ne dépassant pas 20°C. La purification du résidu par c.c.m. en utilisant comme éluant un mélange (9:1) de chloroforme et de méthanol, permet d'obtenir l'acide 9- α -hydroxy-10 α -15 α -bistétrahydropyranyloxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque pur.

On agite à 40°C pendant 4 heures un mélange de 70 mg d'acide 9-alpha-hydroxy-10 alpha, 15 alpha-bis-tétra-hydro-pyranyloxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque et 1,8 ml d'acide acétique aqueux à 65% à 40°C pendant 4 heures. On refroidit à 0°C, on évapore à siccité sous pression réduite, on purifie le résidu huileux par c.c.m. en utilisant comme éluant un mélange (9 : 1) de chloroforme et de méthanol et on obtient ainsi l'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque pur.

10 EXEMPLE 21

On refroidit à - 10°C une solution de 40 mg d'acide 9-alpha-hydroxy-10 alpha, 15 alpha-bistétrahydropyranyloxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque dans 1 ml d'acétone purifiée et on traite sous une atmosphère d'azote et avec agitation avec 0,1 15 ml d'une solution 8 N d'acide chromique (qu'on prépare en mélangeant 26g de trioxyde de chrome avec 23 ml d'acide sulfurique concentré et en diluant avec de l'eau jusqu'à 100 ml). On agite le mélange pendant 1 heure de plus à - 10°C, on ajoute 0,1 ml d'isopropanol pour détruire l'excès du réactif, on dilue le mélange avec 6 ml d'acétate d'éthyle, on lave immédiatement la solution trois fois avec une solution de chlorure de sodium, on sèche sur du sulfate de magnésium, on évapore à siccité sous pression réduite et on obtient l'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-bistétrahydropyranyloxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque qu'on 25 purifie par c.c.m. en utilisant comme éluant un mélange (9:1) de chloroforme et de méthanol.

Lors d'un clivage du fragment tétrahydropyranyloxy avec un mélange (65-35) d'acide acétique et d'eau, par le même procédé que dans l'exemple 10, on obtient l'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque. 30

EXEMPLE 22

On dissout 15 mg d'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis-13-trans-diénoïque dans un mélange de 2ml de benzène et 3 ml d'acétone contenant 5 mg de tris-(triphenylphosphine) chloro-rhodium nouvellement préparé, à température ambiante. On agite le mélange dans une atmosphère d'hydrogène et on prélève périodiquement des aliquotes. On estérifie les aliquotes avec du diazométhane et on analyse par chromatographie gaz-liquide pour déterminer si l'hydrogénation est terminée. Quand

on constate que l'hydrogénation est essentiellement terminée (environ en 6 heures), on applique le mélange de réaction à des plaques de gel de silice imprégné de 20% de nitrate d'argent et on développe avec un mélange (95 : 75 : 1 : 0,6 en volume) de chloroforme, méthanol, acide acétique et eau. On élue la zone qui correspond à l'acide 9-céto-10-bêta, 11 bêta-méthylène-15 alpha-hydroxy-prost-13-trans-énoïque avec un mélange de chloroforme et de méthanol (90 : 10) et on obtient ainsi l'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxy-prost-13-trans-énoïque à l'état pur.

De même, en utilisant un procédé analogue mais en employant comme matières premières les dérivés correspondants 5-cis-oléfiniques des prostaglandines, on obtient les composés respectifs suivants :

- 15 acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprost-13-trans-énoïque ;
 acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-11, 13-trans-diénoïque; et
 acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-11, 13-trans-diénoïque.

EXEMPLE 25

A une solution de 100 mg d'acide 9 alpha, 10 alpha-15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis-11, 13-trans-triénoïque dans 5 ml d'éther, on ajoute 1 ml d'une solution étherée de diazométhane et on obtient le mélange à température ambiante pendant 10 minutes. On élimine les solvants et l'excès des réactifs par distillation sous vide, on purifie le résidu par c.c.m. et on obtient l'ester méthylique d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque.

30 De façon analogue en utilisant du diazoéthane au lieu de diazométhane, on obtient l'ester éthylique de cet acide.

De même, on convertit en esters méthyliques et éthyliques correspondants l'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque, l'acide céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis-11, 13-trans triénoïque et l'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque.

De même on peut préparer les esters méthyliques et

éthyliques des produits de l'exemple 22.

EXEMPLE 24

On maintient à température ambiante pendant 1 heure un mélange de 100 mg d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque, 0,4 ml de pyridine et 0,8 ml d'anhydride acétique. On évapore le mélange de réaction à siccité sous pression réduite, on dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle, on ajoute 50 mg de bisulfate de sodium, on filtre la solution à travers la terre d'infusoires, on évapore le filtrat à siccité et on obtient l'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-triacétoxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque.

Par le même procédé mais en utilisant les anhydrides propionique, caproïque et cyclopentylpropionique, on obtient respectivement les dérivés 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha tripropionoxy-, 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-tricaproxy, et 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-tricyclopentylpropionoxy de l'acide prosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque.

De façon analogue, on convertit respectivement l'acide 9-céto 10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5,11,13-triénoïque, l'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5,13-diénoïque et les produits de l'exemple 22 en esters correspondants, c'est-à-dire les diacétates, dipropionates, dicaproates et dicyclopentylpropionates.

EXEMPLE 25

A une solution de 100 mg d'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque dans 10 ml de méthanol, on ajoute une solution 0,1N d'hydroxyde de sodium, on agite le mélange à température ambiante pendant 1 heure, on évapore à siccité sous pression réduite et on obtient le sel sodique de l'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque.

En utilisant 1,1 équivalent molaire d'hydroxyde de potassium (sous forme d'une solution 0,1 N), pour remplacer l'hydroxyde de sodium dans le procédé ci-dessus, on obtient le sel potassique de l'acide indiqué.

Par la même technique, on peut préparer les sels sodiques et potassiques des autres dérivés d'acides prostanoïques qui ont été décrits dans les exemples précédents.

EXEMPLE 26

A une solution de 100 mg d'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque dans 10 ml de méthanol,

nol, on ajoute un mélange de 3ml d'une solution concentrée d'hydroxyde d'ammonium et 5 ml de méthanol. On agite le mélange résultant pendant 2 heures à température ambiante et on évapore à siccité, ce qui donne le sel d'ammonium de l'acide 9-céto-10

5 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque.

Si l'on remplace l'hydroxyde d'ammonium par la diméthylamine, la diéthylamine ou la dipropylamine, on obtient les sels correspondants d'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque

10 De façon analogue, on prépare respectivement les sels d'ammonium, de diméthylamine, de diéthylamine et de dipropylamine d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 11, 13-trans triénoïque, d'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque, d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15
15 alpha trihydroxyprosta-5-cis-13-trans-diénoïque et des produits de l'exemple 22.

EXEMPLE 27

A une solution de 400 mg d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque dans 5 ml d'acétone
20 anhydre et 2 ml de 2,2-diméthoxypropane, on ajoute 5 mg d'acide p-toluène-sulfonique, on maintient le mélange de réaction à température ambiante pendant 2,5 heures, puis on ajoute quelques gouttes de pyridine, on élimine les solvants sous pression réduite, on purifie le résidu par c.c.m. et on obtient l'acide 9-alpha,
25 10 alpha-isopropylidènedioxy-15 alpha-hydroxyprosta-5-cis, 11,13-trans-triénoïque.

De façon analogue, en remplaçant l'acétone par la méthyléthylcétone, la cyclohexanone ou l'acétophénone, on obtient l'acide 9 alpha, 10 alpha-isobutylidènedioxy-15 alpha-hydroxyprosta-
30 5-cis, 11,13-trans-triénoïque, le 9, 10-cyclohexanonide d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque et le 9,10-acétophénonide d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 11, 13-trans-triénoïque respectivement.

35 De façon analogue, en partant de l'acide 9-alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque, on obtient l'acide 9 alpha, 10 alpha-isopropylidènedioxy-15 alpha-hydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque ;

l'acide 9 alpha, 10 alpha-isobutylidènedioxy-15 alpha-
40 hydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque ;

le 9,10-cyclohexanonide d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis,13-trans-diénoïque ; et

le 9, 10-acétophénonide d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis,13-trans-diénoïque.

5 De même, en utilisant un procédé analogue mais, comme matières premières les produits de l'exemple 22, on prépare respectivement les composés suivants :

l'acide 9 alpha, 10 alpha-isopropylidènedioxy-15 alpha-hydroxyprosta-11,13-transdiénoïque ;

10 l'acide 9 alpha, 10 alpha-isobutylidènedioxy-15 alpha-hydroxyprosta-11,13-trans-diénoïque,

l'acide 9 alpha, 10 alpha-isopropylidène-15 alpha-hydroxyprosta-13-trans-énoïque;

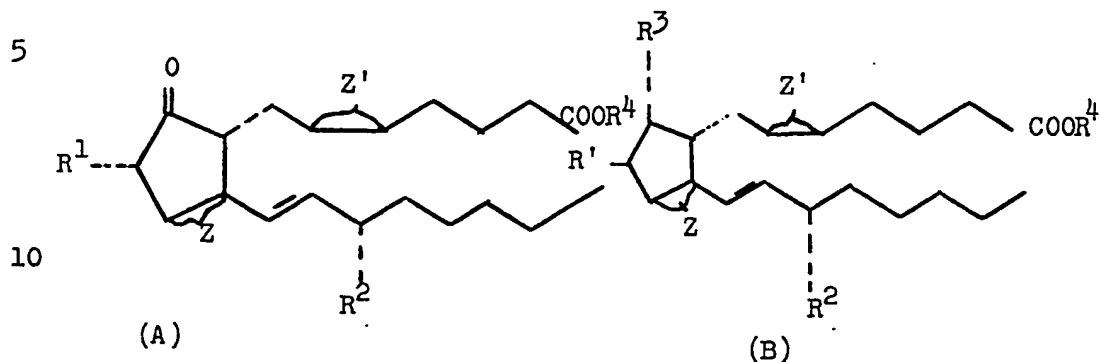
15 l'acide 9 alpha, 10 alpha-isobutylidène-15 alpha-hydroxyprost-13-trans-énoïque;

et les 9, 10-cyclohexanonides et 9,10-acétophénonides d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-11,13-trans-diénoïque et d'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprost-13-trans-énoïque respectivement.

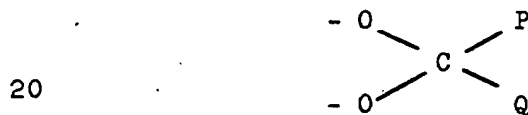
20 Il va de soi qu'on peut apporter diverses modifications aux modes de mise en oeuvre qui ont été décrits sans sortir pour autant du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Composé, caractérisé en ce qu'il est représenté par l'une des formules (A) ou (B) ci-après :



dans lesquelles R¹ et R³ représentent chacun indépendamment un
15 groupe hydroxy, un groupe ester hydrolysable de façon usuelle ou
un groupe éther hydrolysable de façon usuelle, ou bien R¹ et
R³ forment ensemble le groupe .



dans lequel P et Q représentent indépendamment chacun un radical
alkyle inférieur ou un radical aryle inférieur, ou ensemble avec
l'atome de carbone auquel ils sont liés, P et Q forment un grou-
pe cyclohexanonide ; R² est un groupe hydroxy, un groupe ester
25 hydrolysable de façon usuelle ou un groupe éther hydrolysable de
façon usuelle ; R⁴ est un atome d'hydrogène ou un radical/alkyle
inférieur ; Z est une double liaison carbone à carbone ou une
liaison saturée ; et Z' est une double liaison cis-oléfinique
ou une liaison saturée ; et les sels pharmaceutiquement acceptables
30 des composés de formules A et B dans lesquelles R⁴ est un atome
d'hydrogène.

2. Composé selon la revendication 1 répondant à la formule
A.

3. Composés selon la revendication 2 et leurs sels pharma-
35 ceutiquement acceptables, caractérisés en ce qu'ils sont tels que
définis ci-après :

- a) l'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5-cis,
13-transdiénoïque,
- b) l'acide 9-céto-10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-13-

trans-énoïque ;

c) l'acide 9-céto, 10 alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-5, cis, 11,13-trans-triénoïque, ou

d) l'acide 9-céto-10-alpha, 15 alpha-dihydroxyprosta-11,13-trans-5 diénoïque.

4. Composé selon la revendication 1 répondant à la formule B.

5. Composés selon la revendication 4 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables caractérisés en ce qu'ils sont tels que définis ci-après :

a) l'acide 9-alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis-11,13-trans-triénoïque,

b) l'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-11, 13-trans-diénoïque,

c) l'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque,

d) l'acide 9 alpha, 10 alpha, 15 alpha-trihydroxyprost-13-trans-énoïque,

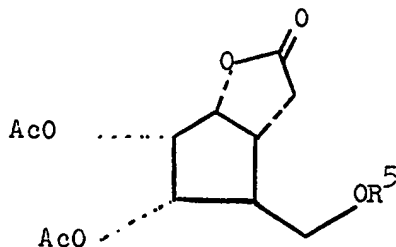
e) l'acide 9 alpha, 10 alpha-isopropylidène-dioxy-15 alpha-hydroxyprosta-5-cis, 11,13- trans-triénoïque.

f) l'acide 9 alpha, 10 alpha-isopropylidène-dioxy-15 alpha-hydroxyprosta-5-cis, 13-trans-diénoïque.

g) l'acide 9 alpha, 10 alpha-isopropylidène-dioxy-15 alpha-hydroxyprosta-11,13-trans-diénoïque ou

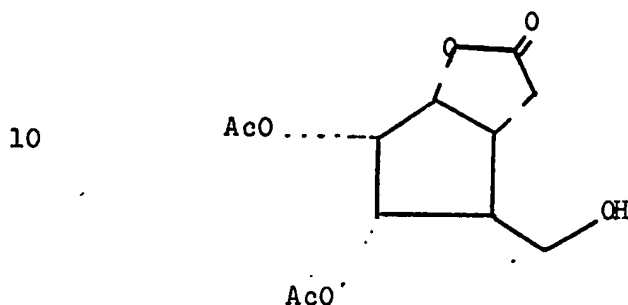
h) l'acide 9 alpha, 10 alpha-isopropylidène-dioxy-15 alpha-hydroxyprost-13-trans-énoïque.

6. Procédé pour l'obtention d'un composé selon la revendication 1 dans lequel Z' est une double liaison cis, caractérisé en ce qu'il consiste : (a) à traiter un composé de formule :



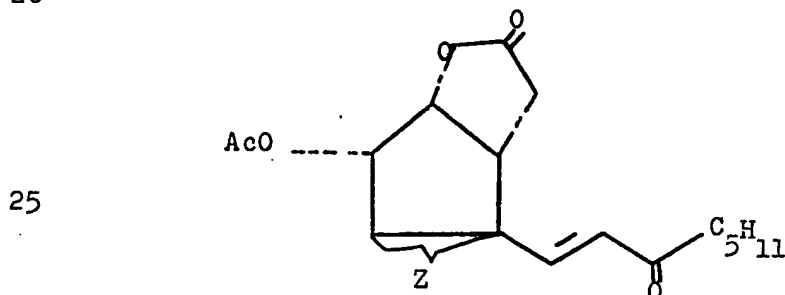
dans laquelle Ac est un groupe acyle hydrolysé de façon usuelle et OR^5 est un groupe éther hydrolysé de façon usuelle, dans des conditions réactives afin de cliver le groupe éther OR^5 pour ainsi obtenir le composé correspondant de formule :

5

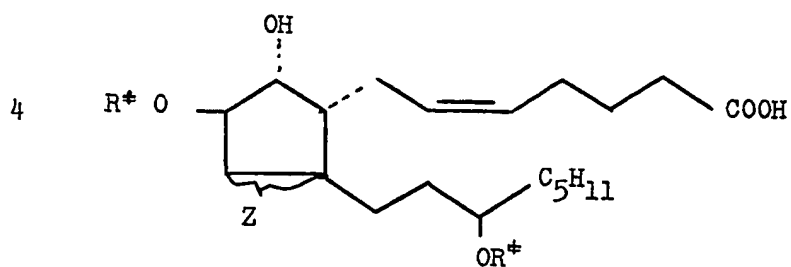


- 15 (b) à oxyder la fonction hydroxy dans le produit du stade (a) pour obtenir le dérivé formylique correspondant ; (c) à traiter le produit du stade (b) avec un réactif de Wittig comportant un fragment 2-oxo-heptyle, pour obtenir ainsi le produit correspondant de formule :

20



- dans laquelle Z désigne une double liaison ou une liaison saturée ; (d) à réduire sélectivement le groupe céto de la chaîne latérale alkylique dans le produit du stade (c) en un groupe hydroxy ; (e) à protéger les fonctions hydroxy dans le produit du stade (d) et à réduire la fonction céto restante en une fonction hydroxy ; et (f) à condenser le produit du stade (e) avec un réactif de Wittig pour obtenir le composé correspondant selon la revendication 1 de formule
- 30
- 35



10 dans laquelle OR^* est un groupe éther labile usuel et Z est une double liaison ou une liaison saturée.

7. Application des composés et des sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 au traitement des mammifères pour tous les états justifiant l'ad-
15 ministration des prostaglandines.